

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Radiología y Medicina Física



TESIS DOCTORAL

**El estadio ganglionar post-neoadyuvancia como factor
pronóstico independiente del cáncer de recto localmente
avanzado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Tudela Lerma

Directores

Felipe Ángel Calvo Manuel
Francisco Javier Serrano Andreu
María Mercedes Muñoz Fernández

Madrid
Ed. electrónica 2019



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de doctorado en investigación en ciencias Médico- quirúrgicas
Departamento de Radiología y Medicina Física**

**EL ESTADIO GANGLIONAR POST- NEOADYUVANCIA COMO
FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE DEL CÁNCER DE RECTO
LOCALMENTE AVANZADO.**

TESIS DOCTORAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

María Tudela Lerma

Directores:

Felipe Ángel Calvo Manuel.

Fco. Javier Serrano Andreu

María Mercedes Muñoz Fernández

Madrid 2019



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Programa de doctorado en investigación en ciencias Médico- quirúrgicas
Departamento de Radiología y Medicina Física

EL ESTADIO GANGLIONAR POST- NEOADYUVANCIA COMO
FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE DEL CÁNCER DE RECTO
LOCALMENTE AVANZADO.

TESIS DOCTORAL

AUTORA

María Tudela Lerma

Madrid 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. María Tudela Lerma,
estudiante en el Programa de Doctorado Ciencias Médico Quirúrgicas,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

El estadio ganglionar post-neoadyuvancia como factor pronóstico independiente
del cáncer de recto localmente avanzado.

y dirigida por: Felipe Ángel Calvo Manuel.

Fco. Javier Serrano Andreu.

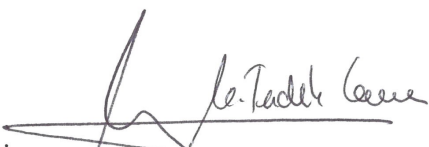
María Mercedes Muñoz Fernández.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 16 de mayo de 2019

Fdo.: 

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de doctorado en investigación en ciencias Médico- quirúrgicas
Departamento de Radiología y Medicina Física**

EL ESTADIO GANGLIONAR POST- NEOADYUVANCIA COMO FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO.

**TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR EL
DOCTORANDO
María Tudela Lerma**

Tutor:

Eduardo Guibelalde del Castillo

Directores:

Felipe Ángel Calvo Manuel.

Fco. Javier Serrano Andreu

María Mercedes Muñoz Fernández

Madrid 2019

“ El investigador sufre las decepciones, los largos meses pasados en una dirección equivocada, los fracasos. Pero los fracasos son también útiles, porque, bien analizados, pueden conducir al éxito. Y para el investigador no existe alegría comparable a la de un descubrimiento, por pequeño que sea...”

Alexander Fleming.

A mis padres, quienes han dado su vida por mí.
A mi hermana Cristina, por su amor incondicional.
A mis amigos, por su fidelidad y comprensión.
A mis pacientes, por su lección de vida y superación.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mi director y codirectores de la tesis. Al Profesor Felipe Calvo, quien despertó en mí la curiosidad por la investigación, por su entusiasmo y perseverancia en el estudio, por su capacidad para ilusionarme en este trabajo y por su riqueza intelectual. Al Dr. Javier Serrano, quiero agradecerle su imponderable ayuda, sus magníficas ideas y directrices sin las cuales este trabajo no hubiera salido adelante. Y especialmente, quiero agradecerle a la Dra. Mercedes Muñoz su esfuerzo y dedicación, su paciencia, su cercanía, su ánimos, su disponibilidad y todas las tardes que me ha ayudado. Al final este trabajo es fruto del esfuerzo de un equipo de profesionales.

Quiero agradecer también a mis maestros en cirugía, al Dr. Emilio Del Valle, al Dr. Jaime Zorrilla y al Dr. Marcos Rodríguez, porque fueron ellos quienes desde R1 me enseñaron a descubrir el mundo de la cirugía colorrectal y quienes me han transmitido su pasión por seguir aprendiendo sobre este tema. También quiero agradecer al resto de cirujanos colorrectales que se han ido incorporando posteriormente y que han colaborado en mi formación.

En todo este trabajo tienen un lugar especial los que comenzaron siendo compañeros de trabajo y posteriormente se convirtieron en buenos amigos: mi “cochato” Carlos Martínez, Elena Viejo y Elvira Vaillo. También quiero agradecer al resto de residentes su ayuda infinita en el día a día.

Asimismo, quiero expresar mi gratitud a mis amigas de siempre, a “las guilopas” del colegio por vuestro apoyo incondicional y por confiar en mí. También al resto de mis amigos por estar siempre ahí.

Y por último, gracias a toda mi familia, sin vosotros esto no hubiera sido posible. Gracias a mi tío Ernesto, quien me enseñó e inculcó que “todo esfuerzo tiene su recompensa”.... Un lema que me sirve de guía en la vida y en especial en este trabajo.

Gracias a mi hermana por estar siempre presente, por su comprensión, y su apoyo.

Y GRACIAS a mis padres, porque os lo debo todo, por vuestra educación por vuestros valores, por hacerme ver lo que realmente importa y gracias por ayudarme a cumplir mis sueños.

ÍNDICE:

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 17 |
| 1.1. GENERALIDADES..... | 19 |
| 1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA..... | 19 |
| 1.1.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO..... | 21 |
| 1.1.3. LOCALIZACIÓN..... | 21 |
| 1.1.4. HISTORIA NATURAL Y VÍAS DE DISEMINACIÓN DEL CÁNCER DE RECTO..... | 21 |
| 1.2. ANATOMÍA..... | 22 |
| 1.2.1. TOPOGRAFÍA Y RELACIONES ESPACIALES..... | 22 |
| 1.2.2. ESTRUCTURAS FASCIALES Y ESPACIOS PÉLVICOS..... | 23 |
| 1.2.3. VASCULARIZACIÓN ARTERIAL..... | 25 |
| 1.2.4. VASCULARIZACIÓN VENOSA..... | 26 |
| 1.2.5. DRENAJE LINFÁTICO..... | 27 |
| 1.2.6. INERVACIÓN..... | 28 |
| 1.3. CLÍNICA..... | 29 |
| 1.4. DIAGNÓSTICO Y SCREENING..... | 29 |
| 1.4.1. DIAGNÓSTICO..... | 30 |
| 1.4.2. SCREENING..... | 31 |
| 1.5. ESTADIFICACIÓN..... | 34 |
| 1.5.1. ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA..... | 34 |
| 1.5.1.1. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA TNM..... | 34 |
| 1.5.1.2. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA PARA LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA..... | 41 |
| 1.5.1.3. PLANIFICACIÓN DE LA RESECCIÓN ONCOLÓGICA Y DE LA RECONSTRUCCIÓN..... | 41 |
| 1.5.2. ESTADIFICACIÓN POSTOPERATORIA..... | 42 |
| 1.5.3. ANALISIS DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS EN LA PIEZA QUIRÚRGICA..... | 43 |
| 1.6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO..... | 45 |
| 1.6.1. GENERALIDADES..... | 45 |
| 1.6.2. PROTOCOLOS DE NEOADYUVANCIA Y ADYUVANCIA..... | 45 |
| 1.6.2.1. EVIDENCIA DE QRT PREOPERATORIA FRENTE A POSTOPERATORIA..... | 46 |
| 1.6.2.2. RADIOTERAPIA DE CICLO LARGO FRENTE A CICLO CORTO..... | 48 |
| 1.6.2.3. PROTOCOLOS SEGÚN RIESGO DE RECURRENCIA LOCAL..... | 50 |
| 1.6.3. OTROS PROTOCOLOS, ALGUNOS EN INVESTIGACIÓN..... | 50 |
| 1.6.4. GRADO DE RESPUESTA TUMORAL A LA QUIMIORADIOTERAPIA..... | 53 |
| 1.6.4.1. RESPUESTA COMPLETA TRAS NEOADYUVANCIA..... | 53 |
| 1.6.4.2. CRITERIOS PARA DEFINIR RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA..... | 54 |
| 1.6.4.3. EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE ESTRATEGIA DE ESPERAR Y VER..... | 54 |
| 1.6.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO..... | 56 |

| | |
|---|-----------|
| 1.6.5.1. PERSPECTIVA GLOBAL TRAS NEOADYUVANCIA. | 56 |
| 1.6.5.2. ESCISIÓN MESORRECTAL TOTAL Y TÉCNICAS PRESERVADORAS DE ESFÍNTERES. | 57 |
| 1.6.5.3. CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO INFERIOR. NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN. | 59 |
| 1.6.5.4. CIRUGÍA EXTENDIDA. | 62 |
| 1.6.5.5. CIRUGÍA RADICAL MINIMAMENTE INVASIVA. | 62 |
| 1.6.5.6. TÉCNICAS PRESERVADORAS DE ÓRGANO. | 64 |
| 1.6.6. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA. | 65 |
| 1.6.7. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS. | 65 |
| 1.6.8. TRATAMIENTO ADYUVANTE. | 66 |
| 1.7. RECIDIVA PÉLVICA. | 67 |
| 1.7.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA RECIDIVA LOCAL. | 68 |
| 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS. | 71 |
| 2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO. | 73 |
| 2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO. | 73 |
| 3. PACIENTES Y MÉTODOS. | 75 |
| 3.1. METODOLOGÍA. | 77 |
| 3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO. | 77 |
| 3.1.2. ÁMBITO Y POBLACIÓN. | 77 |
| 3.1.3. MUESTRA. | 77 |
| 3.1.3.1. CRITERIOS D INCLUSIÓN. | 78 |
| 3.1.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. | 79 |
| 3.1.4. PERIODO DE ESTUDIO. | 79 |
| 3.1.5. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES. | 79 |
| 3.1.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. | 80 |
| 3.1.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO. | 82 |
| 3.1.8 ASPECTOS ÉTICOS. | 83 |
| 3.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN CLÍNICA. | 83 |
| 3.3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO. | 85 |
| 3.3.1. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. | 85 |
| 3.3.1.1. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE DE SENSIBILIZACIÓN. | 85 |
| 3.3.1.2. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN. | 85 |
| 3.3.2. PLANIFICACIÓN DE RADIOTERAPIA EXTERNA PREOPERATORIA. | 86 |
| 3.3.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA A LA NEOADYUVANCIA. | 87 |
| 3.3.4. ESTANDARIZACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA RADICAL. | 88 |
| 3.3.5. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA. | 88 |
| 3.3.6. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS. | 89 |
| 3.3.7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. | 90 |
| 3.4. ANÁLISIS DE EFECTOS ADVERSOS. | 90 |
| 3.5. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA. | 91 |
| 3.6. SEGUIMIENTO. | 93 |
| 4. RESULTADOS. | 95 |
| 4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA. | 97 |

| | |
|---|------------|
| 4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS..... | 97 |
| 4.1.2. CARACTERÍSTICAS PREQUIRÚRGICAS..... | 100 |
| 4.1.2.1. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA TUMORAL..... | 100 |
| 4.1.2.2. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE..... | 103 |
| 4.1.2.3. TOXICIDAD DERIVADA DE LA NEOADYVANCIA..... | 105 |
| 4.1.3. CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS..... | 105 |
| 4.1.3.1. TÉCNICA QUIRÚRGICA..... | 105 |
| 4.1.3.2. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA..... | 109 |
| 4.1.3.3. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS..... | 110 |
| 4.1.4. CARACTERÍSTICAS POSTQUIRÚRGICAS..... | 112 |
| 4.1.4.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA Y RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA..... | 112 |
| 4.1.4.2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE..... | 120 |
| 4.1.5. CARÁCTERÍSTICAS DE LA PROGRESIÓN ONCOLÓGICA..... | 123 |
| 4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE..... | 128 |
| 4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE TODOS LOS FACTORES PRONÓSTICO | 131 |
| 4.2.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE ypN0/ypN+ | 138 |
| 4.3. ANÁLISIS ESTRATIFICADO..... | 141 |
| 4.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE..... | 141 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 149 |
| 5.1. ypN COMO FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE DEL CRLA..... | 152 |
| 5.2. COCIENTE DE GANGLIOS POSITIVOS..... | 157 |
| 5.3. OTROS FACTORES PRONÓSTICO DEL CRLA TRATADO CON NEOADYUVANCIA..... | 161 |
| 5.4. TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL CRLA TRATADO CON QT-RT NEOADYUVANTE..... | 172 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 179 |
| 7. ANEXOS..... | 183 |
| 8. ACRÓNIMOS..... | 197 |
| 9. RESUMEN..... | 201 |
| 10. SUMMARY..... | 207 |
| 11. BIBLIOGRAFÍA | 213 |

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. GENERALIDADES.

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia del cáncer colorrectal en nuestro medio es de 32.240 casos al año (datos del año 2016 de la Sociedad Española de Oncología Médica – SEOM), lo que representa un 15% de todos los tumores, con una mortalidad de un 14,3%. A nivel mundial, las tasas más elevadas corresponden a los países industrializados (América del Norte, Europa, Australia y Nueva –Zelanda), siendo significativamente más bajas en América del Sur, África y Asia. Las diferencias geográficas son atribuibles a la dieta y a la exposición ambiental, impuestas sobre una base de susceptibilidad determinada genéticamente.

Teniendo en cuenta el sexo, según datos de la OMS (proyecto GLOBOCAN 2012), el cáncer colorectal ocupa el tercer lugar (después del cáncer de próstata y de pulmón) en varones, y el segundo lugar (después del cáncer de mama) en mujeres, siendo la frecuencia similar en ambos sexos en España (15% vs 14.9%), Europa y el mundo (1, 2).

Aproximadamente una tercera parte afectan al recto y, de éstos, un tercio se diagnostican en estadio III.

Alrededor del 20-25% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico, y el 20-25% desarrollarán metástasis en el curso de la enfermedad resultando una mortalidad global en torno al 40-45%. A pesar de estos datos desalentadores y de la creciente incidencia en varios países, las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en ambos sexos están disminuyendo en muchos países del mundo desde hace varias décadas, probablemente debido a los programas de “screening” poblacional y diagnóstico precoz y a la mejoría de las estrategias terapéuticas (3, 4). En España la mortalidad por CCR se sitúa en ambos sexos en segundo lugar.

1.1.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

La etiología del cáncer colorectal parece ser multifactorial e incluyen tanto los factores ambientales como los genéticos (5).

Algunos de los factores de riesgo más importantes son:

Factores de riesgo no modificables: Edad avanzada; sexo masculino (5:1); raza afroamericana; países desarrollados con alto nivel socioeconómico; historia personal y familiar de cáncer colorrectal o pólipos; enfermedades inflamatorias crónicas del colon y síndromes hereditarios.

Factores de riesgo modificables: Una dieta baja en fibra y alta en grasas saturadas; estilo de vida sedentario; diabetes y resistencia a la insulina; obesidad; alcohol y tabaco; radioterapia.

1.1.3. LOCALIZACIÓN.

Alrededor de un 34% de todos los carcinomas colorrectales diagnosticados se localizan en el recto (el 10% en la unión rectosigmoidea y 24% en el recto). El 38% se sitúan en el colon proximal (colon derecho y transversal) y el 28% en el colon distal (colon izquierdo y sigma) (6).

1.1.4. HISTORIA NATURAL Y VÍAS DE DISEMINACIÓN.

El cáncer colorrectal es un proceso multietapa, caracterizado por la acumulación de eventos moleculares que marcan la progresión de adenoma a carcinoma (7). En los últimos años se han aportado conocimientos nuevos sobre la carcinogénesis y el importante papel de marcadores moleculares (8).

El primer paso para la aparición de un cáncer de recto es, en la mayoría de los casos, la existencia de un pólipo. La malignización de dicho pólipo sigue unos pasos bien definidos que son displasia leve, moderada y severa; carcinoma in situ y finalmente carcinoma invasor. Este proceso es lento y puede durar entre 10 y 15 años.

La **extensión local** del tumor se produce, principalmente, porque crece en profundidad invadiendo todas las capas que forman la pared del recto, en ocasiones hasta traspasarla y así invadir cualquier órgano contenido en la pelvis.

Históricamente, se han propuesto dos modelos para explicar la **diseminación ganglionar** del cáncer de recto. El primer modelo, definido por *Halsted*, es un modelo de diseminación por etapas, donde la metástasis ganglionar precede, temporal y espacialmente, a la propagación a distancia, por lo que los ganglios son considerados como "barreras" temporales a partir de las cuales puede producirse la extensión en la cadena linfática y/o en la circulación sistémica (9). En consecuencia, los esfuerzos deberían dirigirse a la eliminación del mayor número de ganglios para evitar una mayor propagación del tumor y un beneficio en la supervivencia. El modelo de propagación paralelo propuesto por *Fisher* considera que la metástasis a distancia ocurre en un momento muy temprano en la historia natural de la enfermedad (10). En este modelo, la metástasis de los ganglios linfáticos se considera como un marcador del comportamiento biológico y potencial maligno de la enfermedad y los esfuerzos para eliminar los ganglios afectados no tendrían un impacto en la supervivencia.

Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la extensión linfática en el cáncer de recto es un fenómeno estocástico en lugar de un fenómeno paso a paso y puede ocurrir de forma temprana durante la progresión tumoral. Así pues se empieza a intuir que existirían dos grupos o poblaciones celulares con comportamientos diferentes, las invasivas y las migrantes o metastatizantes. La positividad tumoral ganglionar refleja la relación tumor-huésped y por lo tanto el comportamiento biológico de la enfermedad.

La porción principal del **drenaje linfático** del recto pasa a lo largo del tronco arterial hemorroidal superior hacia la arteria mesentérica inferior a través de los ganglios perirrectales. Por debajo de la valva media (≈ 7 cm a 8 cm por encima del borde anal), algunos vasos linfáticos pasan al pedículo lateral del recto. Estos vasos linfáticos drenan a los ganglios que se encuentran a lo largo de la arteria hemorroidal media, fosa obturatriz, hipogástrica y arterias ilíacas comunes. El riesgo de estar afectados aumenta con el estadio

del tumor, la presencia de ganglios positivos mesorrectales, la infiltración de la fascia del mesorrecto y la localización baja del tumor. Otra extensa red de linfáticos implicada se localiza en la contigüidad con el tabique rectovaginal en la mujer y a lo largo de la fascia Denonvillier's en el hombre.

La **diseminación hematológica** depende de la penetración del tumor, de la afectación de ganglios y de la propia biología tumoral.

También mediante un fenómeno de depósito en la superficie de otros órganos abdominales o pélvicos (intestino delgado, ovario) puede dar lugar a una **diseminación peritoneal**.

1.2. ANATOMÍA.

La anatomía del recto supone un reto importante para los cirujanos colorrectales. La correlación de la anatomía con la fisiología se hace patente de modo especial en la pelvis, en la que el recto se relaciona tanto estática como dinámicamente con otras importantes estructuras urológicas, genitales, vasculares y nerviosas, conformando en un área relativamente pequeña con una densidad estructural y funcional muy importantes.

1.2.1. TOPOGRAFÍA Y RELACIONES ESPACIALES.

El inicio del recto se localiza a nivel de la tercera vertebra sacra según los anatomistas tradicionales. Mas concretamente un estudio de Stoss (11) localiza la unión rectosigmoidea unos 6-7 cm por debajo del promontorio sacro. Sin embargo, entre los cirujanos ha sido habitual considerar el inicio del recto a nivel del propio promontorio. El recto se extiende caudalmente ocupando la concavidad sacra unos 12-15 cm, finalizando unos 3 cm por debajo de la punta del cóccix, a nivel del anillo anorrectal donde se angula en sentido posterior para atravesar la musculatura elevadora del suelo pélvico (músculo pubococcígeo, puborecta e ileococcígeo), iniciándose el canal anal quirúrgico. Posterior al recto se encuentra la concavidad sacra donde se sitúan los vasos medios sacros y las raíces nerviosas sacras, anteriormente en la mujer se relaciona con el cervix uterino y la pared

vaginal posterior y en el hombre con la vejiga, los conductos deferentes, vesículas seminales y próstata.

El recto presenta tres curvas laterales que conforman los pliegues o válvulas de Houston, la superior (a unos 4 cm por debajo de la unión rectosigmoidea) e inferior (a 2-3 cm por encima de la línea dentada) situadas a la izquierda, y una situada a la derecha a una altura media (a 6-7 cm por encima de la línea dentada) con respecto a las anteriores, situada ligeramente por encima del nivel de la reflexión peritoneal (12-15).

1.2.2. ESTRUCTURAS FASCIALES Y ESPACIOS PÉLVICOS.

El tercio superior del recto está revestido por el peritoneo, que en su porción anterior se refleja hacia delante formando el fondo de saco rectovesical o rectouterino y lateralmente los repliegues peritoneales laterales. El tercio inferior del recto no presenta ningún recubrimiento peritoneal, denominándose recto extraperitoneal. La altura de la reflexión peritoneal anterior es variable, en el hombre el fondo de saco rectovesical se sitúa a unos 8-9 cm del margen anal y en la mujer el fondo de saco rectouterino descende más, situándose a unos 5-8 cm del margen anal (12-15) (Figs. 1.1 2)

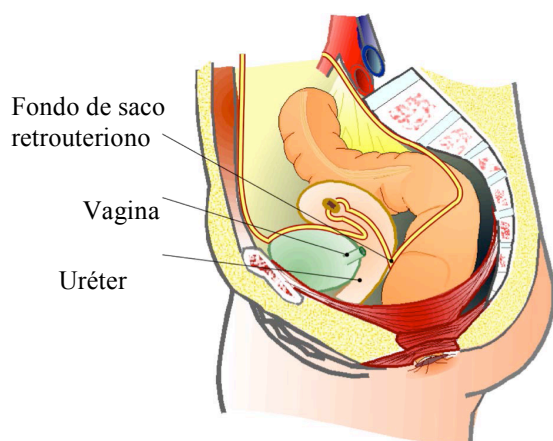


Figura 1.1. Relaciones peritoneales en la pelvis femenina.

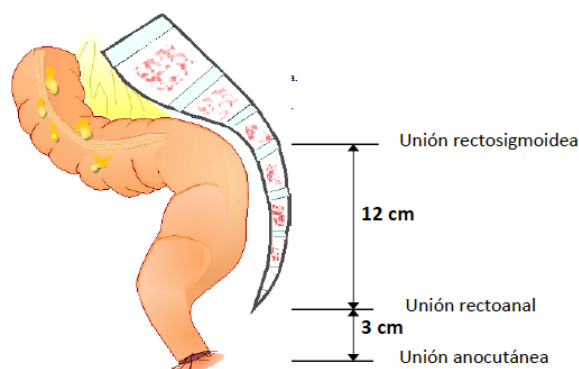


Figura 1.2. y en la pelvis masculina.

Imágenes tomadas de ABACO V. AECOP.

El término mesorrecto descrito por Maunsell Heald en 1989, se refiere a la grasa perirrectal que envuelve al recto que es mayor a nivel posterior y lateral conformando una

morfología en forma de “lipoma bilobulado” tras la liberación completa del recto de su adherencia al sacro (Fig. 1.3). El mesorrecto posterior está envuelto de una delgada fascia visceral o fascia propia del recto y entre esta y la fascia parietal o presacra se encuentra un tejido laxo areolar (“holy plane”) que se disecciona fácilmente, formando así un espacio virtual denominado espacio retrorrectal .

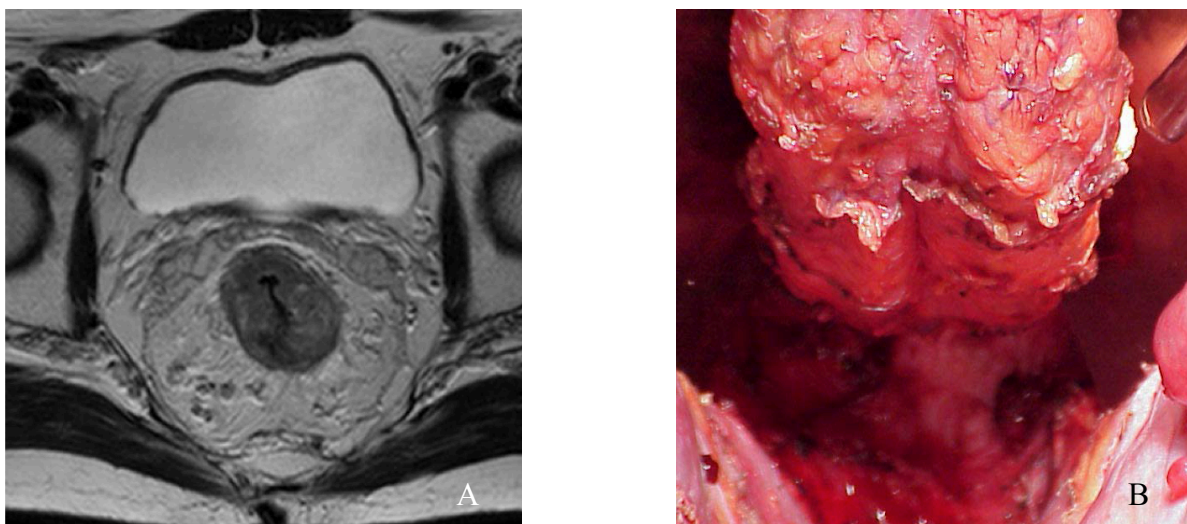


Figura 1.3. Morfología de lipoma bilobulado: (A) en corte transversal de RM (B) tras la disección del mesorrecto.

Ambas fascias, corresponden a las dos hojas de la fascia endopélvica. Por tanto ésta presenta dos componentes uno visceral y otro parietal. La porción visceral constituye la fascia de revestimiento de las vísceras pélvicas y el componente parietal de la fascia endopélvica, del que una parte es la fascia presacra, forma el revestimiento interno de las paredes y el suelo de la pelvis. Desde un punto de vista quirúrgico, al avanzar caudalmente en la disección posterior del recto y mesorrecto, hay que tener cuidado de no seccionar o arrancar esta fascia parietal presacra, ya que se puede originar una hemorragia, en ocasiones grave, por lesión del plexo venoso presacro subyacente (16).

En 1899, William Waldeyer describió la fascia rectosacra o de Waldeyer que no es más que una gruesa condensación de la fascia endopélvica (fusión de la fascia pélvica parietal presacra y la visceral) a nivel de S4 (17). Siendo dicha fascia rectosacra en la descripción de Crapp y Cuthbertson en 1974 el suelo o límite inferior del espacio

retrorectal (17). Más tarde se ha llegado a entender que la fascia rectosacra y la de Waldeyer son dos entidades diferentes: La fascia rectosacra resulta de la fusión de ambos componentes de la fascia endopélvica a nivel de S4 (a unos 5cm por encima de la unión anorectal) mientras que la fascia de Waldeyer resulta de la fusión de los mismos componentes por encima del ligamento anococigeo y suelo de la pelvis. De forma que la fascia rectosacra divide al espacio retrorectal en un compartimento superior y otro inferior (18), además supone una importante referencia quirúrgica y su división durante la disección por vía abdominal facilita la entrada en la pelvis profunda retrorectal. Una correcta disección entre las fascias visceral y presacra atiende a los principios básicos de la oncología quirúrgica y minimiza no solo el riesgo de daño vascular o neural sino las tasas de recidivas pélvicas posteriores.

Las denominadas “aletas” laterales, pedículos o ligamentos laterales del recto son una banda de tejido conectivo o tejido graso que envuelve a pequeñas estructuras vasculares (ramas de los vasos hemorroidales medios) y nerviosas vegetativas mixtas (simpáticos y parasimpáticos) (19, 20) y cuya lesión puede causar impotencia y disfunción vesical .

En la pelvis masculina, Denonvilliers en 1836, describe la fascia prostato-peritoneal que se extiende desde la reflexión peritoneal anterior, descendiendo entre el recto y las vesículas seminales y finaliza adhiriéndose a la porción posterior de la próstata (21). De forma análoga, en la pelvis femenina, existe el septo rectovaginal o fascia rectovaginal.

1.2.3. VASCULARIZACIÓN ARTERIAL.

La arteria mesentérica inferior nace de la aorta a nivel de L2-L3, y da una primera rama denominada arteria cólica izquierda, luego da las arterias sigmoideas y su rama terminal tras cruzar la arteria y vena iliaca común izquierda se denomina arteria rectal superior o hemorroidal superior, que supone la principal irrigación del recto, y que a su vez se bifurcará en la superficie posterior del recto en dos ramas terminales laterales izquierda

y derecha que darán pequeñas ramas secundarias que penetrarán la capa muscular hasta la submucosa en toda la extensión del recto y como vasos rectos descienden hasta las columnas rectales del canal anal. La arteria rectal o hemorroidal media tienen un origen que puede ser variable, habitualmente nace de la arteria pudenda interna, y en menor frecuencia nace de la arteria glútea inferior o directamente de la arteria iliaca interna. La arteria rectal o hemorroidal inferior nace a nivel del canal de Alcock de la arteria pudenda que es rama de la arteria iliaca interna, atraviesa la fosa isquioanal e irriga el canal anal y la musculatura esfínteriana externa (14). (Fig. 1.4) No existen anastomosis extramurales entre las tres arterias rectales, pero si las hay intramurales fundamentalmente a nivel del recto inferior.

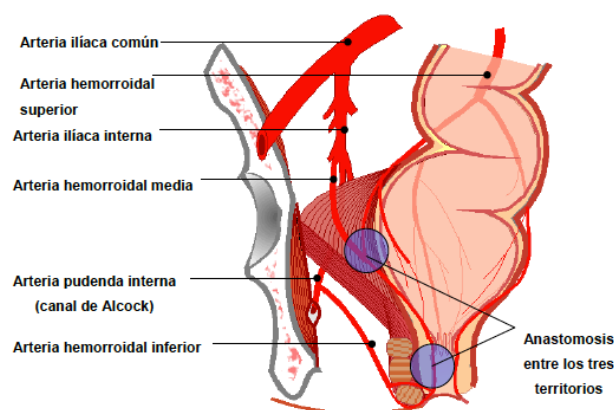


Figura 1.4. Irrigación arterial del recto.

Imagen tomada de ABACO V. AECP

1.2.4. VASCULARIZACIÓN VENOSA.

El drenaje venoso del recto (Fig. 1.5) sigue básicamente a la vascularización arterial a modo de imagen especular. Así pues drenará tanto al sistema venoso portal como al sistémico. La vena rectal o hemorroidal superior drena el recto y el canal anal alto, y a través de la vena mesentérica inferior drena en el sistema venoso portal. La vena rectal o hemorroidal media drena la parte inferior del recto y el canal anal alto por encima de la línea dentada donde se sitúa el plexo hemorroidal interno submucoso, que a través de la vena iliaca interna se incorpora al sistema venoso sistémico. En la vena hemorroidal inferior drena el plexo hemorroidal externo a nivel subcutáneo por debajo de la línea

dentada, y a través de la vena pudenda interna drenará también a la circulación venosa sistémica por la vena iliaca interna (12, 13, 15). Este drenaje venoso bidireccional explica las diferencias en los patrones metastásicos de los tumores de recto bajos.

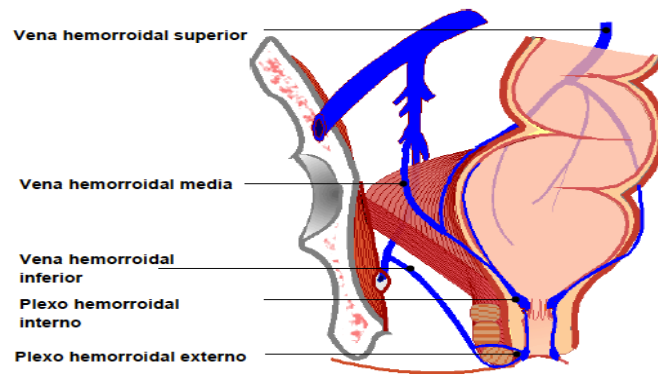


Figura 1.5. Irrigación venosa del recto.

Imagen tomada de ABACO V. AECV.

1.2.5. DRENAJE LINFÁTICO.

El drenaje linfático del recto (Fig. 1.6) que sigue el trayecto de la vascularización del mismo, se inicia en los plexos linfáticos submucoso y subseroso que drenarán en el sistema linfático extramural de canales y ganglios linfáticos. Los dos tercios superiores del recto tienen un drenaje satélite de las arterias y se realiza de forma ascendente en el mesorrecto a través de los ganglios rectales superiores a los ganglios mesentéricos inferiores y de éstos a la cadena paraaórtica. A diferencia del tercio inferior del recto, donde además de existir el drenaje verticalmente hacia arriba, también puede dirigirse lateralmente hacia estructuras perineales a través de los linfáticos rectales medios e inferiores a los ganglios iliacos internos (“drenaje linfático extramesorectal” del cáncer de recto inferior). El drenaje por debajo de la línea dentada se dirige habitualmente desde los linfáticos rectales inferiores a los ganglios inguinales superficiales (12-14). Además existe un plexo linfático en el septo recto-vainal y en la fascia de Denonvilliers. Todos los tejidos extraperitoneales, y en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio.

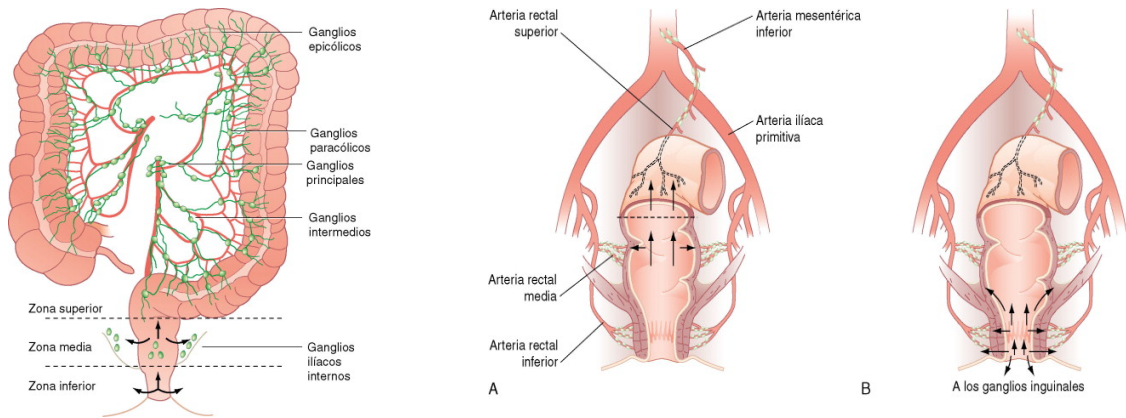


Figura 1.6. Drenaje linfático del colon, del recto (A) y del canal anal (B). (Tomado de Corman ML [ed]: *Colon and rectal surgery*, ed 4, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, p21.)

1.2.6. INERVACIÓN.

La inervación simpática inhibe la peristalsis del recto y será estimulada por la inervación parasimpática.

La inervación simpática en el recto superior se origina las fibras pregangliónicas de L1, L2, y L3, realizan la sinapsis en el plexo preaórtico y de éste, las fibras postgangliónicas siguen el curso de la arteria mesentérica inferior y de la arteria rectal superior. La inervación simpática del recto distal es a partir de los nervios presacros que se originan de la fusión del plexo aórtico y de los nervios espláncnicos lumbares. A nivel del promontorio estos nervios presacros forman el plexo hipogástrico superior, del que surgen los nervios hipogástricos (simpáticos) que descienden lateralmente al recto hasta el plexo pélvico o hipogástrico inferior, en donde confluyen con la inervación parasimpático que se origina de las raíces sacras S2, S3 y S4 y a través de los nervios erectores alcanzan el plexo pélvico que se sitúa lateralmente en ambos lados de la pelvis adyacente y externamente a los mencionados previamente “ligamentos” laterales del recto.

1.3. CLÍNICA.

El cáncer colorrectal es un tumor de crecimiento lento, por lo que puede transcurrir mucho tiempo hasta su diagnóstico. Además, el curso clínico suele ser larvado lo cual dificulta un diagnóstico precoz (22). De hecho hasta el 85% aproximadamente de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal fuera de los programas de cribado poblacional, debutan con tumores localmente avanzados. Sin embargo, afortunadamente, hoy en día un gran número de casos asintomáticos son diagnosticados en estadios tempranos como resultado de los programas de detección precoz.

Los signos y síntomas están en relación a la localización del tumor, siendo en el recto característicos el tenesmo rectal, la urgencia defecatoria y la rectorragia, ya sea aislada o asociada a las deposiciones (23).

En los estadios localmente avanzados aparecen otros síntomas como dolor abdominal u obstrucción intestinal (24). Los pacientes que padecen cáncer de recto metastásico pueden presentar síntomas basados en el drenaje venoso del mismo, en los del tercio superior (sistema portal) el sitio más común de metástasis hematógica es el hígado, seguido por los pulmones y el hueso; Sin embargo, en los recto distal (vena cava inferior) pueden metastatizar inicialmente a los pulmones (25, 26).

1.4. DIAGNÓSTICO Y SCREENING.

El primer paso en el manejo del cáncer de recto es la evaluación preoperatoria por un equipo multidisciplinar. Un correcto diagnóstico y una adecuada y exhaustiva estadificación clínico-patológica de la enfermedad proporcionan las bases para entender y facilitar la estrategia terapéutica indicada en cada caso. Además sirve para establecer una estimación pronóstica inicial de la enfermedad.

1.4.1. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico del cáncer de recto se puede realizar en pacientes asintomáticos, gracias a los programas de cribado poblacional, o bien en pacientes sintomáticos partiendo de una minuciosa anamnesis. Independientemente del escenario en el que nos situemos los pasos sucesivos son los mismos para ambos grupos.

La valoración inicial comienza con el **tacto rectal**. Se trata de una maniobra mandataria ya que proporciona gran información diagnóstica sobre la altura del tumor, su movilidad y la relación con la vagina y la próstata. La precisión en la identificación de la T es altamente dependiente de la experiencia del especialista.

La **rectoscopia rígida** complementa el examen digital, proporcionando información más precisa de la localización y distancia al margen anal y además permite tomar muestras para biopsia que permitirá realizar un diagnóstico de certeza mediante confirmación histológica.

Al poder existir la presencia de pólipos sincrónicos o lesiones malignas en otro segmento del colon (del 4% al 15% de los pacientes), es obligatoria la evaluación completa mediante **colonoscopia flexible o TAC- Colonoscopia** en caso de que la lesión sea estenosante e impida el paso del endoscopio. Además en este grupo de pacientes esta indicado realizar una colonoscopia completa a los 3-6 meses tras la cirugía, ya que con la colonografía virtual resulta imposible la toma de muestras para estudio anatomopatológico.

La colonoscopia constituye la prueba más precisa para el diagnóstico del CCR y se debe realizar ante sospecha clínica (27). Su sensibilidad es del 95%, superior al enema opaco y TAC- colonografía (“colonoscopia virtual”) (28).

La colonografía virtual o TAC- Colonografía consiste en el estudio del colon y recto mediante imágenes en 2D o 3D reconstruidas a partir de la realización de múltiples secciones finas con TAC. La sensibilidad y la especificidad para detectar pólipos disminuye conforme lo hace del tamaño de los mismos siendo similar a la de la

colonoscopia para pólipos >1cm.

Para determinar la altura del tumor, se recomienda estandarizar la medida mediante rectoscopia rígida o RMN (Tabla 1.1)

| Tabla 1.1. Determinación de la altura del tumor según el nivel de referencia y el método diagnóstico utilizado(29). | | |
|---|--------------------|------------------|
| Localización | Rectoscopia Rígida | RMN |
| Nivel de Referencia | Canal anal | Unión anorrectal |
| Superior | >10.1-15 cm | >8- 12 cm |
| Medio | >5.1-10 cm | >4-8 cm |
| Inferior | <5 cm | <4 cm |

En cuanto a la tipología histológica, aproximadamente el 90% son adenocarcinomas, menos frecuentes son los carcinomas epidermoides, leiomiomas, tumores carcinoideos, sarcomas, melanomas y linfomas. Los adenocarcinomas se suelen subclasificar en tres grados: bien, moderado y pobremente diferenciados, siendo los adenocarcinomas moderadamente diferenciados los más frecuentes.

1.4.2. SCREENING.

El objetivo principal de los programas de cribado poblacional es prevenir las muertes por cáncer de colorrectal. Las pruebas de detección precoz pueden ayudar a identificar los cánceres en una etapa temprana y potencialmente curable. El tamizaje también puede prevenir el desarrollo de cáncer mediante la identificación y el tratamiento de crecimientos anormales precancerosos (adenomas) que pueden ser eliminados antes de que se conviertan en malignos (30, 31).

Es importante resaltar que cuando un individuo presenta clínica sospechosa del desarrollo de CCR no se considera tributario de cribado. En esta situación, debe realizarse una estrategia diagnóstica adecuada con el fin de confirmar o descartar dicha patología.

Hay que clasificar el nivel de riesgo individual de padecer CCR para determinar cuándo debe iniciarse el programa de cribado, a quién debe ofrecérsele, qué tipo de pruebas es preciso realizar y con qué frecuencia se deben llevar a cabo. En ausencia de antecedentes personales y/o familiares, la edad del individuo es la condición más influyente para determinar el riesgo de CCR (32).

Los individuos menores de 50 años, sin factores de riesgo adicionales, presentan un **riesgo bajo** para CCR, y no se consideran candidatos a cribado para esta patología. Así pues, el inicio del “screening” en adultos sin factores de riesgo comienza a los 50 años.

Los pacientes considerados de **riesgo medio** tienen más de 50 años, están asintomáticos y no presentan antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal ni antecedentes personales o familiares de CCR o pólipos adenomatosos. En estos pacientes, debe recomendarse el cribado anual o bienal mediante la detección de sangre oculta en heces y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años. (Figura 1.7)

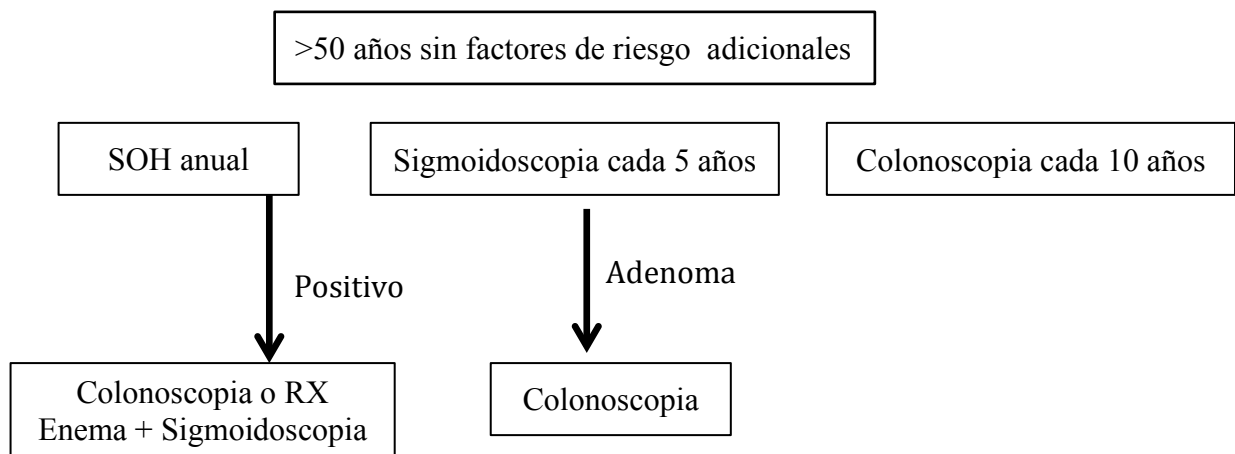


Figura 1.7. Cribado en pacientes de riesgo medio.

Se consideran de **riesgo elevado** aquellos individuos con factores de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de CCR (antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal, pólipos adenomatosos o antecedentes familiares de primer grado de CCR, poliposis adenomatosa familiar o de cáncer de colon hereditario sin poliposis); son

subsidiarios de programas de cribado o vigilancia específicos basados en una búsqueda activa con colonoscopia y si procede análisis genéticos. En este grupo de pacientes, la resección de los pólipos esporádicos y el posterior seguimiento colonoscópico de los adenomas de riesgo contribuye a reducir la incidencia de CCR en más de un 75%. En este grupo el cribado mediante colonoscopia deber iniciarse a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven (Figura 1.8).

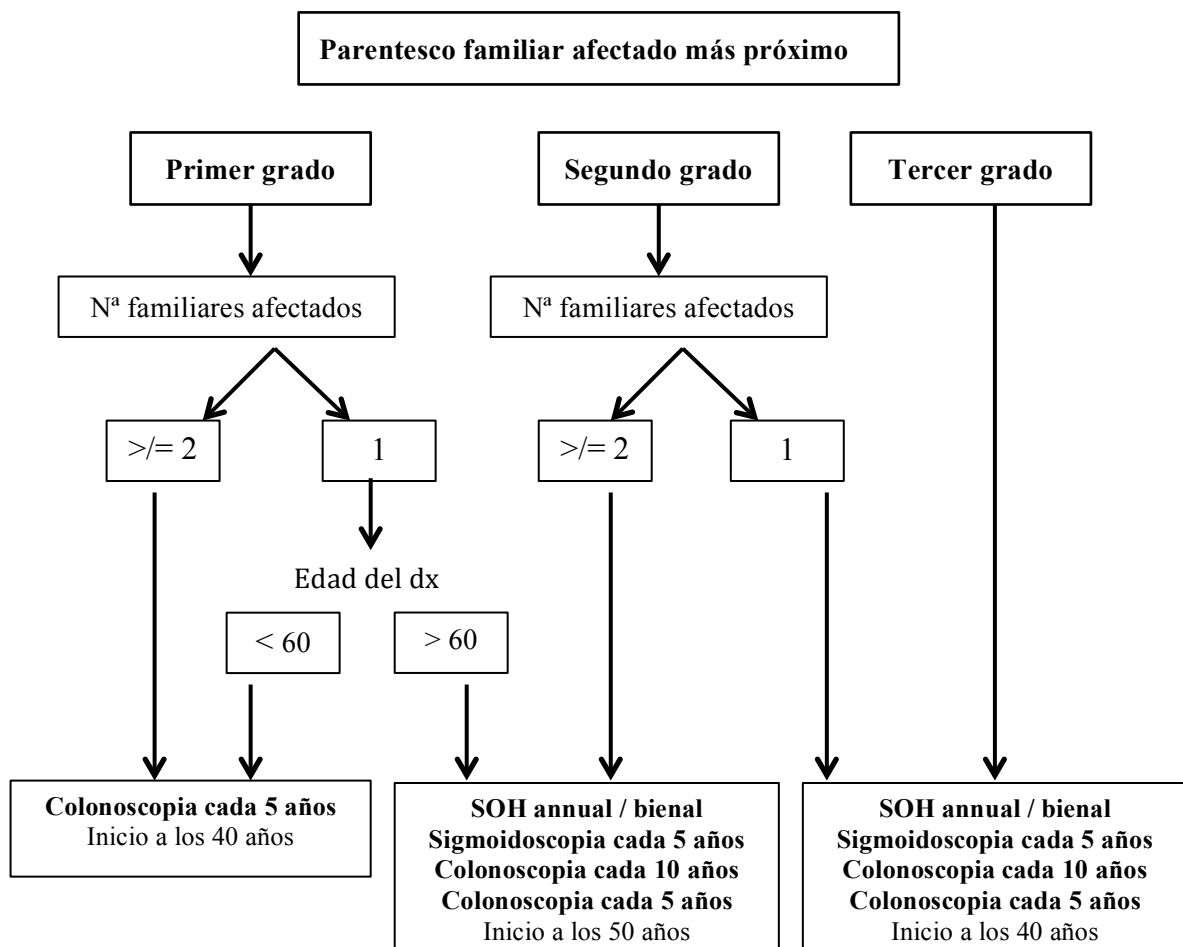


Figura 1.8. Cribado en pacientes de riesgo alto.

Existen varias pruebas disponibles, cada una de las cuales tiene ventajas y desventajas. La prueba de detección óptima depende fundamentalmente del riesgo de desarrollar cáncer de colorrectal (33). Los test para la detección de sangre oculta en heces

han demostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad (34).

1.5. ESTADIFICACIÓN.

1.5.1. ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA.

Es imprescindible realizar una estadificación por imagen, cuyos objetivos son:

1.5.1.1- Estadificación clínica TNM.

1.5.1.2- Estadificación clínica para diseñar la estrategia terapéutica.

1.5.1.3- Planificación de la resección oncológica y de la reconstrucción del tránsito.

1.5.1.1. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA TNM.

La estadificación del cáncer de recto sigue las reglas generales del sistema TNM, basándose en la evaluación de tres componentes: T, extensión del tumor primario; N, ausencia o presencia y extensión de las metástasis regionales linfáticas y M, presencia o ausencia de metástasis a distancia. Esta categorización se realiza según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en cuya 8ª edición (35) establece la clasificación por estadios del cáncer de recto como se especifica en la Tabla 1.2.

En su 7ª edición de 2010 ya incorporaba cambios relevantes, atendiendo a su implicación sobre el pronóstico (36), así pues el T4 se subdividía en T4a (tumor que penetra en el peritoneo visceral del recto) y T4b (tumor que invade otros órganos). Otro de los cambios era la subdivisión de N1: en N1a (metástasis en 1 ganglio), N1b (metástasis en 2-3 ganglios), y N1c (no invasión ganglionar pero si depósito en subserosa, mesenterio o tejidos perirectales no cubiertos por peritoneo); y de N2: en N2a (metástasis en 4-6 ganglios) y N2b (metástasis 7 o más ganglios). Estas nuevas subcategorías ya reflejaban el reconocimiento de que el número de ganglios afectados influye en el pronóstico al igual que el depósito tumoral sin infiltración ganglionar (37-39). Y prueba de ello es que en la 8ª edición de 2017, se califican como positivos, los agrupamientos ganglionares tumorales mayores a 0.2 mm diámetro) respaldado por los resultados de un metanálisis que demuestra un mal pronóstico (40). Además también incorpora la categoría M1c para

reflejar el mal pronóstico de la carcinomatosis peritoneal.

| Tabla 1.2 Estadificación del cáncer colorrectal atendiendo al TNM del AJCC 8ª edición | |
|---|---|
| CÁNCER COLORRECTAL (CLASIFICACIÓN TNM, 8ª edición) | |
| Tumor Primario (T) | ESTADIOS |
| Tx No puede evaluarse el tumor primario. | ESTADIO O is,N0,M0 |
| T0 No evidencia de tumor primario. | |
| Tis Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia. | ESTADIO I T1-2,N0,M0 |
| T1 Tumor invade la submucosa. | |
| T2 Tumor invade la muscularis propia. | ESTADIO IIA T3,N0,M0 |
| T3 Tumor invade la subserosa o tejidos perirectales. | |
| T4 Tumor invade las estructuras adyacentes. | ESTADIO IIB T4a,N0,M0 |
| T4a Perforación del peritoneo visceral. | |
| T4b Invasión de otros órganos o estructuras adyacentes. | ESTADIO IIC T4b,N0,M0 |
| Ganglios linfáticos regionales (N) | |
| Nx No puede evaluarse los ganglios regionales. | ESTADIO IIIA T1-2,N1/N1C,M0 T1,N2a,M0 |
| N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales. | |
| N1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales (>0,2mm) | ESTADIO IIIB T3-4a,N1/N1c,M0 T2-3,N2a,M0 T1-2,N2b,M0 |
| N1a 1 ganglios. | |
| N1b 2-3 ganglios. | ESTADIO IIIC T4a,N2a,M0 T3-4a,N2b,M0 T4b,N1-2,M0 |
| N1c Pequeños depósitos en la subserosa, mesenterio o tejidos perirectales sin metástasis ganglionares linfáticas regionales. | |
| N2 Metástasis en 4 o mas ganglios linfáticos regionales. | ESTADIO IVA T1-4,N1-2,M1a |
| N2a 4-6 ganglios. | |
| N2b 7 o mas ganglios. | ESTADIO IVB T1-4,N1-2,M1b |
| Metástasis a distancia (M) | |
| Mx No puede evaluarse las metástasis a distancia. | ESTADIO IVA T1-4,N1-2,M1a |
| M0 No hay metástasis a distancia. | |
| M1 Metástasis a distancia. | ESTADIO IVB T1-4,N1-2,M1b |
| M1a Metástasis confinada a 1 solo órgano. | |
| M1b Metástasis en mas de 1 órgano. | ESTADIO IVB T1-4,N1-2,M1b |
| M1c Metástasis en peritoneo aislada o junto con metástasis de otro órgano | |

La estadificación clínica (cTNM) tiene implicaciones significativas en la decisión del tratamiento inicial más adecuado, en particular, para identificar los tumores localmente

avanzados que precisarán terapia neoadyuvante. Por todo ello, la exactitud en las pruebas de imagen para realizar una predicción preoperatoria de calidad y fiable es esencial.

El término **cáncer de recto localmente avanzado II- III** se utiliza para designar al subgrupo clínico de tumores de recto que penetran a través de la pared rectal (cT3) y/o que presentan afectación de los ganglios linfáticos regionales (cN+).

Las dos pruebas de imagen fundamentales para la **estadificación locorregional** son la ecografía endorrectal (EER) y la resonancia magnética (RM), ya que son especialmente útiles para detectar la invasión tumoral de la pared rectal y predecir la relación del tumor con los márgenes circunferenciales así como la afectación ganglionar (Tabla 1.3) (Figura 1.9).

| Tabla 1.3 Estadío radiológico pretratamiento. | | | |
|---|--|--|---|
| | Invasión Pared Rectal | GL Linfáticos afectados | CRM de riesgo (FMR afecta) |
| EER | <ul style="list-style-type: none"> - T1: Ruptura hacia la submucosa. - T2: Penetra a través de submucosa engrosando de la muscular propia. - T3: Extensión hacia la grasa perirectal. - T4: Invasión de estructuras adyacentes. | Forma redondeada, contorno irregular, próximo al tumor lario, tamaño < 5mm | No visualiza fascia mesorectal. |
| RM | <ul style="list-style-type: none"> - T1: Alisa margen muscular propia. - T2: Penetra en la muscular propia. Espiculación grasa mesorectal puede ser fibrosis no tumoral. - T3: Nódulo que sobresale o proyección hacia el mesorecto - T4: Signos de extension a órganos adyacentes (no basta con pérdida del plano graso) o al espacio peritoneal. | Contorno irregular e intensidad heterogénea son más precisos que el tamaño. El 50% de pN+ son <5mm | Tumor o ganglio sospechoso a <1mm de FMR. |
| EER: Ecografía endorrectal. RM Resonancia Magnética. CRM: Márgen circunferencial redial. FMR: Fascia Mesorectal(41) | | | |

En el metaanálisis de Bipat (42) que incluye datos de 90 publicaciones se detectó una sensibilidad de la EER y de la RM para la detección de la invasión tumoral extramural del 90% y 82%, respectivamente. Sin embargo, la sensibilidad para la afectación ganglionar fue significativamente menor, 67% y 66%, respectivamente.

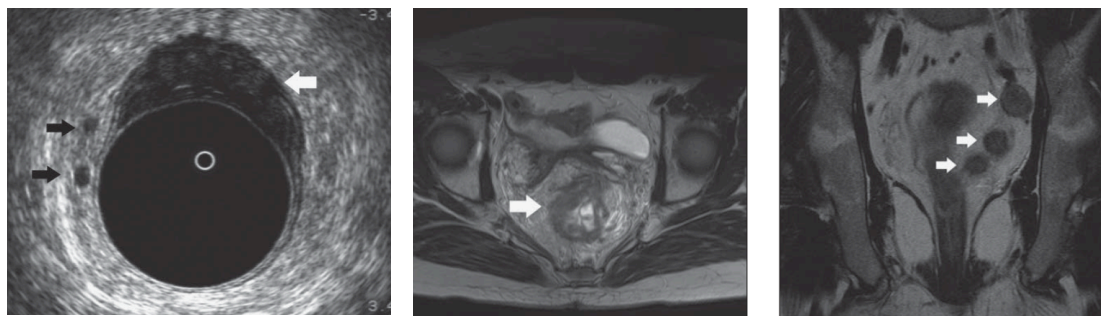


Figura 1.9 Estadificación rectal mediante EER y RNM.

La **Ecografía Endorectal (EER)** se considera la prueba con mayor fiabilidad y precisión para valorar el **grado de invasión de la pared rectal (T)** con una precisión del 80-95% (43). Es la técnica más indicada para **tumores precoces superficiales (T1 y T2)**, siendo menos adecuada para la evaluación de estadios avanzados ya que no visualiza correctamente la fascia mesorrectal y por tanto no predice de forma concisa la afectación del margen circunferencial radial (importante para anticipar los tumores con alto riesgo de recidiva local) para lo cual se recomienda la RM (44-53). En varios estudios se ha demostrado que la EER tiende a sobreestadificar los estadios precoces pT2, en un ensayo clínico a gran escala de pacientes con cáncer de recto se evidenció que casi un 20% de los tumores inicialmente clasificados como uT3-T4, realmente correspondían a pT2 (54). La no detección de ganglios afectados por micrometástasis y la imposibilidad de realizar una valoración completa en los tumores estenosantes no franqueables por el transductor o situados en el tercio superior del recto se considera una limitación intrínseca de esta técnica. Datos recientes han demostrado que la reconstrucción 3-D aumenta la precisión de EER en la evaluación de la profundidad de la invasión de la pared y submucosa rectal y puede ayudar en la selección de pacientes para la resección radical (42, 55). Su eficacia para valorar la afectación de ganglios locorregionales (N) es algo menor debido a que pueden confundirse con adenopatías inflamatorias. Se le atribuye una sensibilidad de 67% y especificidad del 78%.

Es un método seguro, rápido, accesible económicamente y realizado por el mismo cirujano colorrectal, sin embargo, es operador dependiente.

La **Resonancia Nuclear Magnética (RM)** es una prueba esencial en la exploración local del cáncer de recto, pues aúna la estadificación TNM, una descripción anatómica precisa de las estructuras pélvicas y la **valoración de la fascia del mesorrecto** (56, 57). Esta última valoración, es su aportación fundamental ya que permite determinar de forma anticipada si existe riesgo de afectación del margen circunferencial radial (CRM) que tiene valor pronóstico de recidiva local y de supervivencia global (58).

La precisión de esta valoración clasifica el CRM como:

- *Afectado*: cuando el tumor alcanza la fascia del mesorrecto o queda a menos de 1mm.
- *Amenazado*: cuando el margen libre de tumor es menor de 2mm.
- *Libre*: cuando no llega a esta distancia de 2mm.

En el meta-análisis de Purkayastha se corrobora que la RM de alta resolución predice la invasión del CRM con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 85% (59). Los resultados de la revisión sistemática de Lahaye, confirman el alto rendimiento de la RM para la predicción de la invasión del CRM con una sensibilidad entre el 60% y 88% y una especificidad entre 73% y 100% (60). Los resultados del estudio multicéntrico Mercury (61), que compara la profundidad extramural de la invasión medida por RM y la histopatología también lo confirma con un 82% de concordancia entre RM y hallazgos anatomopatológicos.

Respecto a la valoración de **ganglios locorregionales** afectados tiene un valor similar a la ecografía endorrectal con una sensibilidad y especificidad de 66% y 76%. Los límites de resolución a nivel nodal son de 3mm, aunque un 25% de los ganglios afectados tienen un tamaño inferior (62). El riesgo de una infraestadificación ganglionar en los estadios tempranos T1y T2 implica una estrategia terapéutica insuficiente que podría explicar el fracaso de la misma (63). Inexactitudes de la estadificación incluso entre los pacientes con tumores T3, puede tener consecuencias deletéreas sobre el tratamiento final de la enfermedad, tal y como se comprobó en el estudio multicéntrico de Guillem et al. en el que se observó que de 180 pacientes estadificados con EER y RM como cT3N0 y que

fueron tratados con neoadyuvancia finalmente el 22% de éstos resultaron infraestadificados siendo pN+. Este porcentaje es especialmente inquietante sobretodo si se tiene en cuenta que la QRT neoadyuvante disminuye la tasa de positividad de los ganglios linfáticos (64).

Además la RM puede detectar **invasión vascular** lo cual se ha demostrado que es un factor pronóstico y puede ser un factor predictivo crítico de recurrencia sistémica (65, 66).

La RM también es un buen instrumento para proporcionar información del compromiso de la **pared rectal**, especialmente en tumores voluminosos localmente avanzados (T3 y T4), de gran utilidad en los tumores T3 para evaluar la profundidad de la invasión del tumor en la grasa perirrectal, que es otro factor pronóstico para estratificar el riesgo de recurrencia local. A diferencia de la EER no discrimina la profundidad de penetración de los tumores T1 en la submucosa (SM1; SM2; SM3), lo cual también parece correlacionarse con el riesgo de recurrencia local (62). La reacción desmoplásica que rodea al tumor conlleva un riesgo de sobreestadificación del 38-62% en T2 y del 5-18% en T3 (67, 68).

Esta herramienta también permite valorar la relación del tumor con la **reflexión peritoneal** que marca el inicio del CRM de 360° o el promontorio, es decir, la altura a partir de la cual el campo de radioterapia puede afectar al intestino delgado. Igualmente, valora la distancia de recto libre de tumor desde el suelo pélvico y en la localización del máximo punto de penetración en la pared, tanto en el eje longitudinal como transversal.

La RM también es el método más útil para evaluar la **respuesta** temprana tras el **tratamiento neoadyuvante** (69).

Protocolos complementarios (de difusión ponderada y dinámicos con contraste) se han evaluado para mejorar la concordancia de la RM, permitiendo la cuantificación de los procesos biológicos tumorales como la microcirculación, la permeabilidad vascular y la

celularidad tumoral. El protocolo de difusión ha mejorado la sensibilidad al 91% y especificidad al 100% de la prueba (70), la detección de ganglios linfáticos metastásicos que asciende a un 93% de sensibilidad y un 81% de especificidad (71) y a predecir la respuesta tumoral post-QRT neoadyuvante con un 87% de concordancia para T y N (72).

La RM tiene la ventaja de ser un estudio **no invasivo**, además de no exponer al paciente a radiación y no estar influenciada por la variabilidad del operador (73).

Es importante que el informe de la RM esté estandarizado para que el estudio y la terminología utilizados puedan sistematizarse y ser comparables (Tabla 1.4).

| Tabla 1.4 Diagnostico y estadificación por RM | | |
|--|---|---|
| Parámetro | Debe incluir | Recomendado |
| T | <ul style="list-style-type: none"> - Estado T - Depósitos en el mesorrecto - Longitud del tumor | <ul style="list-style-type: none"> - Localización en la circunferencia - Extensión en el mesorrecto en mm - Morfología del crecimiento (anular, polipoidea, ulcerada, perforada) |
| N | <ul style="list-style-type: none"> - Estado N (intensidad de la señal, contornos y forma > tamaño) - Nódulos extra-mesorrectales | <ul style="list-style-type: none"> - Número de nódulos sospechosos |
| CRM | <ul style="list-style-type: none"> - Afectado(<1mm) o amenazado(>2mm) - Distancia mínima de tumor/depósitos en el mesorrecto a la fascia mesorrectal y localización | |
| EMVI | | <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1 y 2: no invasión - Grado 3 y 4: invasión |
| CRM: Márgen circunferencial redial. RM Resonancia Magnética. EMVI: invasión venosa extramural. | | |

Por tanto, la estadificación local del cáncer de recto va más allá de la T y la N. Aunque no esta incluido en el sistema TNM, es de vital importancia determinar no solo la profundidad del tumor y la afectación ganglionar sino también la proximidad del tumor a la fascia mesorrectal, y así por tanto, poder estimar de forma anticipada la posibilidad de afectación del CRM tras cirugía radical, lo cual se ha visto que es un factor independiente predictor de recidiva local y de supervivencia global (41, 74, 75).

En cuanto a la **estadificación a distancia**, la tomografía computerizada (TC) es la prueba de elección para detectar metástasis (76).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) no se emplea de forma rutinaria como herramienta habitual en el estudio de extensión. Su utilidad se restringe a casos con datos contradictorios de otras exploraciones, al estudio de la enfermedad recurrente y cuando se intenta despistar metástasis ocultas.

1.5.1.2. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA PARA DISEÑAR LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA.

La clasificación clínica pre-terapéutica consensuada por el comité multidisciplinar determina la extensión local y a distancia de la enfermedad, para establecer la estrategia de tratamiento en función del riesgo de recurrencia. Se deben evaluar otras exploraciones que, aún no estando integradas en la clasificación TNM, tienen un valor pronóstico de recurrencia, metástasis o de supervivencia (Tabla 1.5) y así ajustar el tratamiento a cada paciente en concreto.

1.5.1.3. PLANIFICACIÓN DE LA RESECCIÓN ONCOLÓGICA Y DE LA RECONSTRUCCIÓN DEL TRÁNSITO.

| Tabla 1.5 Diagnostico y clasificación tumores de recto | |
|---|--|
| Parámetro | Clasificación |
| Tumores T1 sobre pólipos | Clasificación Haggit para pólipos pediculados Clasificación Kikuchi para pólipos serrados |
| Relación con la fascia mesorrectal | CRM afectado: margen libre tumor <1mm por RM CRM amenazado: margen libre tumor 1-2 mm por RM Características morfológicas del mesorrecto |
| Profundidad de la invasión perirrectal | > o < de 5mm medida por RM |
| Diferenciación tumoral | Alto grado vs bajo grado |
| Localización | Tumores bajos vs medios vs altos Tumores anteriores vs posteriores |
| Invasión vascular extramural | Presente (EMVI III y IV) o ausente (EMVI I y II) por RM |
| Ganglios afectados fuera del mesorrecto | Ganglios pélvicos laterales |

La planificación de la resección oncológica del recto (y en ocasiones resecciones multiviscerales) se debe hacer en base a la información proporcionada por la RM a cerca de la anatomía de la pelvis así como las zonas especialmente amenazadas por el tumor. El objetivo es planear un abordaje siguiendo el plano inmediatamente externo a la fascia del mesorrecto, para bien seccionar éste totalmente- escisión total del mesorrecto (ETM), o bien parcialmente- escisión parcial del mesorrecto (EPM).

La altura del tumor respecto al margen anal medida por rectoscopia y RM será crucial para planificar el límite de resección distal (considerado como aceptable del orden de 10mm) y poder valorar las posibilidades de reconstrucción del tubo digestivo para que el paciente disponga de un margen de decisión.

1.5.2. ESTADIFICACIÓN POSTOPERATORIA.

El estadio patológico definitivo (pTNM) se determina tras la cirugía y el examen anatomopatológico del espécimen quirúrgico, es de gran utilidad para hacer una estimación de las probabilidades de control de la enfermedad a largo plazo y así poder determinar la necesidad o no de tratamiento adyuvante. Este análisis debe ser conciso, y registrar la profundidad del tumor (pT), el número de ganglios linfáticos extirpados y número de ganglios con metástasis (pN), distancias y estado de los márgenes quirúrgicos (proximal, distal y circunferencial radial- CRM), la calidad del mesorrecto, la histología, invasión linfovascular y perineural, el grado de diferenciación tumoral, y el grado de regresión tumoral (TRG) en caso de haber recibido neoadyuvancia. En estos casos, se recomienda añadir el prefijo “y” al estadio pTNM (ypTNM) para diferenciarlos de aquellos que han sido sometidos directamente a resección quirúrgica sin ningún tipo de terapia neoadyuvante.

Es crucial la determinación del estado del margen circunferencial radial (CRM), ya que como se ha mencionado previamente es un factor independiente predictor de recidiva local y de supervivencia global (41, 74, 75). Se considera que está comprometido cuando el tumor primario, un ganglio linfático afecto, nidos tumorales o la invasión vascular o

linfática se dispone a una distancia menor a 1mm de la fascia mesorrectal (FMR).

Para identificar con precisión un estadio II se recomienda aislar un mínimo de 10-14 ganglios linfáticos (77-80). De forma consensuada según las guías NCCN se establece el punto de corte en 12 ganglios.

Los depósitos tumorales mesorrectales extraganglionares parecen ser consecuencia de la invasión linfovascular o perineural y se asocian a una disminución de la supervivencia global y libre de enfermedad (39).

1.5.3. ANALISIS DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS EN LA PIEZA QUIRÚRGICA.

El sistema de estadificación ganglionar actual TNM para el cáncer colorrectal se basa únicamente en el número de ganglios linfáticos (35). Para evitar la infraestadificación del estadio ganglionar se recomiendan aislar un mínimo de 12 ganglios.

El número de ganglios linfáticos metastásicos identificados puede ser influenciado por el número total de ganglios examinados, y por consiguiente el resultado puede afectar a la estadificación (81-83). El número de ganglios linfáticos recuperados en la pieza quirúrgica no sólo depende de la experiencia del cirujano sino también del proceso y correcto estudio de la pieza quirúrgica por el patólogo (84).

Algunos autores han señalado que el número de ganglios linfáticos recogidos está relacionado significativamente con la recidiva ya la supervivencia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (77, 85, 86). Y actualmente se reconoce que el número total de ganglios metastásicos es uno de los factores de riesgo más importantes para la recidiva y supervivencia de CRLA (87, 88).

El número de ganglios linfáticos recogidos varía de acuerdo a los individuos y depende de muchos factores como la edad, la localización del tumor y la neoadyuvancia.

Así pues, la media de ganglios linfáticos disminuye con la progresión de proximal a distal del colon y recto y con la edad. Shen y col (89) demostraron que el promedio de ganglios recogidos fue significativamente menor en pacientes de 60 años o menos comparado con los de más de 60 años (p 0,002) y en colon sigmoide y recto comparado con ciego y colon ascendente (p 0,001). Además, se ha puesto de manifiesto que en los pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia el número de ganglios aislados disminuye significativamente respecto a los tratados exclusivamente con cirugía (90-93).

La mayoría de literatura coincide en el concepto de que a mayor número de ganglios linfáticos recogidos, mayor será la probabilidad de encontrar ganglios linfáticos metastásicos, que permitan realizar una correcta estadificación de la enfermedad y consecuentemente poder planificar el tratamiento adyuvante más adecuado y la mejor aproximación del pronóstico a largo plazo (94).

No obstante, el impacto oncológico de “menos de 12 ganglios linfáticos” en pacientes con QRT neoadyuvante es aún incierto y se desconoce si el pronóstico del número de ganglios linfáticos metastásicos difiere entre los pacientes que tienen recogidos solo un pequeño número de ganglios comparado con los que tiene mayor número.

De acuerdo con la octava edición de la clasificación TNM, los pacientes con estadio III de cáncer de recto, son clasificados en base al número absoluto de ganglios linfáticos positivos. Intuitivamente, parece cierto creer que el pronóstico de 5 ganglios positivos de un total de 5 recogidos será diferente de 5 ganglios positivos de un total de 30 recogidos. Para superar esta limitación del sistema TNM en los pacientes con CRLA tratados con QRT neoadyuvante en el que el número de ganglios linfático podrá ser inferior al recomendado, es necesario un método de estadificación complementario de metástasis ganglionar. En este sentido, dado que el estándar actual de “12 ganglios examinados” puede ser cuestionable (94), se han publicado sendos trabajos que proponen una nueva herramienta, que es el ratio de ganglios linfáticos metastásicos. Dicho cociente se define como la relación de ganglios linfáticos metastásicos respecto al total de ganglios aislados en la pieza quirúrgica (95) y ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (96-100).

No obstante, la relación entre ganglios linfáticos con metástasis y pobres resultados oncológicos en pacientes tratados con QRT preoperatoria seguido de cirugía radical implica que el valor del ratio de ganglios linfáticos tras QRT sea aun controvertido y objeto de estudio, si bien es cierto que los datos existentes hasta ahora muestran que un ratio positivo elevado se asocia a una pobre supervivencia.

1.6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO.

1.6.1 GENERALIDADES.

El abordaje terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado ha evolucionado sustancialmente en las dos últimas décadas y aunque la cirugía de alta calidad sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento curativo, la introducción del tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia así como la escisión total del mesorrecto (TME), procedimientos estándares en la práctica clínica actual, han revolucionado los resultados oncológicos (101).

La finalidad del tratamiento es aumentar supervivencia a largo plazo manteniendo una calidad de vida óptima para el paciente.

La gestión de esta patología se debe plantear desde un enfoque multimodal llevado a cabo por un equipo multidisciplinar de expertos. La elección óptima de la modalidad de tratamiento se basa en diferentes factores que varían según la localización y extensión de la enfermedad, la biología tumoral y los factores individuales del paciente.

1.6.2. PROTOCOLOS DE NEOADYUVANCIA Y ADYUVANCIA.

Los objetivos del tratamiento preoperatorio son la reducción del riesgo recurrencia

local, el aumento de la supervivencia, la mejora de la resecabilidad para permitir la resección de R0 en la enfermedad CRM + o T4 y la preservación de la función esfinteriana en tumores de recto bajos (29).

La RT corta (5 Gy/día hasta 25 Gy en total) y la QRT larga (1,8-2 Gy/ día hasta 45-50 Gy en total) en combinación con una fluoropirimidina (5 Fluoracilo en infusión continua o Capecitavina oral) como radiosensibilizante, son las opciones estándar en neoadyuvancia para los casos de cáncer de recto localmente avanzado. Este tratamiento estándar se completa con la administración de quimioterapia postoperatoria (adyuvante).

1.6.2.1. EVIDENCIA DE QRT PREOPERATORIA FRENTE POSTOPERATORIA.

Las ventajas que ofrece la RT preoperatoria sobre la postoperatoria son:

a) Mejor respuesta al efecto biológico con dosis menores debido a la oxigenación tisular (mayor que en tejido cicatricial).

b) Disminución y esterilización de las lesiones vegetantes con una menor siembra intraoperatoria de células neoplásicas.

c) Aumento de la preservación de esfínteres en lesiones del recto inferior (102).

d) Mejora de la morbilidad entérica actínica al disminuir la dosis que recibe el intestino delgado cuando se trata una pelvis no intervenida ya que la reflexión peritoneal impide al intestino delgado situarse en el campo de la irradiación. Además el colon utilizado para confeccionar la anastomosis es sano, ya que también se encuentra situado en un campo que no recibe RT (103).

El inconveniente más importante del tratamiento preoperatorio es la posibilidad de sobre-tratamiento. Para intentar minimizar esta posibilidad debe realizarse una estadificación preoperatoria adecuada, completa y eficaz, tanto locorregional como a distancia (104).

Hasta llegar al estado actual, en el que el esquema aceptado y estandarizado para el CRLA es el tratamiento neoadyuvante con QRT seguido de cirugía radical y posterior QT adyuvante, ha habido una serie de estrategias previas que son claves en la evolución del manejo terapéutico y que permiten entender la fórmula actual. A continuación se resumen:

Tradicionalmente, cuando el abordaje del cáncer de recto era exclusivamente quirúrgico, se producía una importante tasa de recidivas locales. Para intentar mejorar estos resultados durante muchos años lo habitual era administrar QT y RT tras la cirugía (adyuvancia). El objetivo del tratamiento adyuvante con RT era controlar los focos de enfermedad microscópica. Esta estrategia permitió reducir la tasa de recidivas locales y mejorar la supervivencia global cuando se comparaba frente a cirugía sola aunque a expensas de una importante toxicidad tardía (105). Numerosos estudios aleatorizados realizados en los años ochenta demostraron la efectividad del tratamiento adyuvante en el cáncer de recto. En el Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) se evaluó a 202 pacientes que fueron aleatorizados en 4 grupos: sólo cirugía, RT postoperatoria, QT postoperatoria y QRT postoperatoria (106). Los pacientes que recibieron tratamiento combinado presentaron una reducción significativa en el porcentaje de recidiva local (11%) y un aumento en la supervivencia a los 5 años (59%) en comparación con los que no recibieron tratamiento adyuvante (24 y 44%, respectivamente). Estos resultados han sido confirmados en otros estudios multicéntricos (107, 108) por lo que, en 1990, el Instituto de Salud Americano concluyó que el tratamiento postoperatorio con QRT debería estandarizarse (109).

Años después, teniendo en cuenta los resultados del tratamiento adyuvante, se comparó QRT preoperatoria (neoadyuvante) con RT postoperatoria (adyuvante) y dadas las ventajas que ofrece sobre el uso postoperatorio, su uso previo a la cirugía se fue incrementando paulatinamente. Para consolidar e implantar definitivamente esta modalidad resultó fundamental ensayo clínico del grupo alemán de Sauer en 2004 (“German Rectal Cancer Study Group” CAO/ARO/AIO-94) (54), que comparó QRT preoperatoria frente a

postoperatoria. En él se aleatorizaron 823 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado a recibir el mismo esquema de QRT administrada de forma neoadyuvante o adyuvante. En todos los casos se realizó cirugía con EMT. Después de una mediana de seguimiento de 46 meses se detectó una reducción significativa de recurrencia local con el tratamiento neoadyuvante (6 vs 13%), aunque sin diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (68 vs 65%) ni en la supervivencia global (76 vs 74%). Además se observó que el tratamiento neoadyuvante se asociaba a una menor toxicidad aguda (27 vs 40%) y tardía (14 vs 24%), inducía un descenso en el estadio y conseguía una mayor tasa de preservación de esfínteres, de manera que entre los tumores distales se logró evitar la amputación abominoperineal en el 39% vs 19% de los pacientes (110).

Posteriormente, en 2009 el estudio NSABP R-03 (111) describió un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (64.7 vs 53.4%) y muestra una tendencia a incrementar la supervivencia global (74.5 vs 65.6%).

Cabe señalar que otros estudios se centraron en comprobar si para conseguir esos resultados era necesario añadir QT como radiosensibilizante a la RT preoperatoria o si podía ser suficiente con la RT sola. Los resultados de los ensayos clínicos FFDC 9203 y EORTC (112, 113), demostraron que el tratamiento combinado con QT como radiosensibilizante, favorece la respuesta tumoral, el descenso del estadio, la preservación de esfínteres y aumenta la tasa de respuestas completas patológicas.

1.6.2.2. RADIOTERAPIA DE CICLO LARGO FRENTE A CICLO CORTO.

Hay dos grandes enfoques para la radioterapia pélvica preoperatoria para el cáncer de recto resecable: la radiación exclusiva de corta duración y la QRT de curso largo. Aunque las técnicas de radiación son similares, el fraccionamiento y momento de la cirugía difieren. En general, la radiación de corta duración ofrece 25 Gy (5 Gy en cinco fracciones) de radiación seguida de cirugía 1 semana después. En la QRT de curso largo se administra 50,4 Gy (1,8 Gy en 28 fracciones) de radiación simultáneamente con la quimioterapia sensibilizante, seguida de cirugía a las 4-8 semanas después.

Tras de mostrarse que el esquema de RT corta frente a cirugía sola, al igual que el esquema de RT larga, también aumenta el control local y la supervivencia global, estos enfoques han competido y evolucionado de manera paralela.

A partir de 2006, se publican varios estudios en los que se comparan ambas modalidades (ciclo corto y ciclo largo); los resultados en general muestran mayor beneficio para el ciclo largo, mayor descenso de estadio, mayor control local sobre todo en tumores distales sin impacto en la preservación de esfínteres pero con aumento de respuestas patológicas completas aunque sin diferencias en la supervivencia. Respecto a la toxicidad hay discrepancias cuando se tiene en cuenta el tiempo transcurrido hasta la cirugía. (114, 115).

A pesar de los resultados mencionados, todavía hay aspectos sin resolver respecto al tiempo que se debe esperar con cualquiera de los dos esquemas para conseguir el máximo descenso de estadio, en este sentido los resultados preliminares de un ensayo en curso parecen apuntar que cuando la cirugía se retrasa 4-8 semanas después de la RT corta los resultados son más parejos, con una supervivencia global similar (116).

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, el tratamiento neoadyuvante de ciclo largo (QRT preoperatorio larga) sería el tratamiento estándar y estaría indicado cuando el objetivo es reducir el volumen tumoral (descenso de estadio), el margen circunferencial radial esta amenazado o es positivo y en casos en los que se busca una potencial preservación de esfínter. En cambio el ciclo corto (RT exclusiva) se reservaría para aquellos casos en los que no se tiene en cuenta la preservación de esfínter, el margen circunferencial este libre, exista contraindicación para el tratamiento QT concomitante o se desea no demorar un tratamiento sistémico o en pacientes frágiles. Paralelamente la RT corta ofrece las ventajas relativas en la utilización de recursos, costes, duración del tratamiento y comodidad para el paciente.

1.6.2.3. PROTOCOLOS SEGÚN RIESGO DE RECURRENCIA LOCAL.

El cáncer de recto localmente avanzado es un grupo heterogéneo y las recomendaciones relativas a la administración de RT/QRT deben basarse en la estratificación del riesgo de recidiva local (Figura 1.10) que depende del estadio y de la distancia del tumor al margen anal y al margen circunferencial radial.

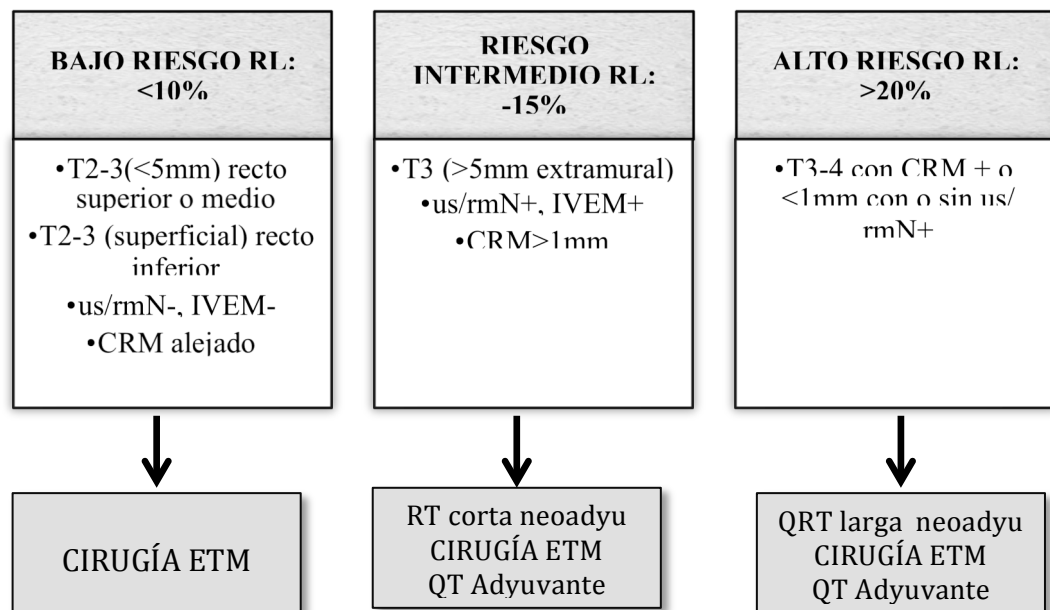


Figura 1.10. Modelo Europeo de estadificación del riesgo de recurrencia local (RL) y protocolos de neoadyuvancia para el cáncer de recto localmente avanzado. CRM: Margen circunferencial de resección, IVEM: Invasión vascular extramural, ETM: Escisión total del mesorecto. QT: Quimioterapia, RT: Radioterapia, QRT: Quimioradioterapia.

1.6.3. OTROS PROTOCOLOS, ALGUNOS EN INVESTIGACION.

(1) *Cirugía directa, sin RT ni QT previa en un grupo seleccionado de cáncer de recto localmente avanzado:* Existe evidencia que sugiere que podría evitarse la RT /QRT en casos de cáncer de recto localmente avanzado con riesgo intermedio (rm T3 situados entre 5-12 cm del margen anal y sin CRM amenazado), ya que con la ETM de entrada sin RT se obtienen tasas de recidiva local inferiores al 10%, reduciendo así la toxicidad de la RT (Figura1.1).

(2) *Quimioterapia neoadyuvante, como sensibilizante , concomitante con QRT (manteniendo la QT adyuvante)*: Añadir los fármacos biológicos oxaliplatino e irinotecano, como radiosensibilizantes, al régimen estándar de QRT larga muestra resultados dispares. Existen seis estudios aleatorizados de los cuales, sólo dos han obtenido favorables con oxaliplatino en términos de respuesta patológica completa y supervivencia libre de enfermedad, sin embargo los otros 4 estudios, no han mostrado beneficios relativos al incremento de grado de respuesta o de la supervivencia global o libre de enfermedad (117). Al sustituir el oxaliplatino por irinotecan u otras terapias dirigidas tampoco se han logrado mejorar los resultados de la neoadyuvancia.

En Investigación:

(3) *Quimioterapia neoadyuvante, bien antes (de inducción) del inicio de la RT (corta o larga), o después de la misma (de consolidación) sin QT adyuvante*: En la actualidad, el índice de recidiva local después de aplicar un tratamiento combinado es inferior al 15%. Sin embargo, la tasa de metástasis permanece constante, alrededor del 30-35%. En consecuencia, se recomienda la administración de QT adyuvante (postoperatoria) en los casos de cáncer de recto localmente avanzado, independientemente del grado de respuesta a la QRT.

Sin embargo, hasta un 25% de los pacientes nunca llegan a iniciar la QT adyuvante, un 50% no reciben la dosis completa prescrita y otros tantos deben retrasar el inicio de la misma por complicaciones postoperatorias o convalecencia larga, con las implicaciones que esto conlleva . Se estima una pérdida del beneficio de la QT en la supervivencia global del 14% por cada semana de retraso de su inicio. Por ello, se ha propuesto administrar toda la QT antes de la cirugía (QT neoadyuvante), bien antes (de inducción) del inicio de la RT (corta o larga), o después de la misma (de consolidación). Este régimen de QT neoadyuvante tendría varias ventajas:

- Poder tratar meses antes micrometástasis ocultas.

- Favorecer el cumplimiento del tratamiento.
- Aumentar el índice de respuesta del tumor primario.
- Identificar antes a los pacientes no respondedores.
- Permitir cerrar antes la ileostomía de protección.

Aunque aún son necesarios más y mayores estudios prospectivos (como PRODIGE-23, UK-COPERNICUS, RAPIDO, etc.), estos esquemas se han incluido como una opción terapéutica para en cáncer de recto localmente avanzado en las guías de la NCCN de 2015 (118).

(4) Quimioterapia neoadyuvante sin RT neoadyuvante + QT adyuvante sistemática, Comparación entre el uso selectivo de RT y el uso sistemático en pacientes con CRLA: Por otra parte, datos de estudios piloto señalan que con QT neoadyuvante sin RT concomitante se podrían obtener tasas de respuesta local y reducción del tumor similares a las obtenidas con QRT larga, lo que plantea una dudosa controversia sobre la necesidad de administrar RT y si con la QT neoadyuvante sería suficiente en la era de la cirugía EMT. Esta es la base conceptual del estudio en fase II/III PROSPECT(119), aún en fase de reclutamiento, que pretende valorar si puede individualizarse la RT pélvica en los pacientes con CRLA. En este estudio la QRT se administra sólo dependiendo de la respuesta de cada paciente a la QT neoadyuvante (FOLFOX). Se espera que, al basarse en la respuesta tumoral a la QT neoadyuvante, la división en subgrupos clínicos sea más precisa, lo que ayudaría a eliminar el infra y sobretratamiento observado en otros ensayos (120). Actualmente, además del anterior hay en marcha varios ensayos en la misma línea (por ejemplo BACCHUS) (120).

(5) Estrategia de Esperar y ver, “Watch & Wait” : basada en evitar la cirugía en un grupo seleccionado de pacientes que tras neoadyuvancia han obtenido una respuesta clínica completa. Se explica más adelante.

1.6.4. GRADO DE RESPUESTA TUMORAL A LA QUIMIORADIOTERAPIA.

El grado de respuesta tumoral a la QRT es uno de los factores pronóstico más importantes en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. La respuesta clínica (cRC) e histológica (pRC) a la RT es mayor cuanto más bajo es el grado celular (G), el estadio T y N y mayor es la dosis de radiación, y cuando el intervalo entre RT-cirugía es mayor a 6-8 semanas (el 80% de los pacientes con pRC se intervienen en los 60 primeros días tras RT (121). Sin embargo, el retrasar la cirugía no ha demostrado un beneficio en cuanto a supervivencia global ni libre de enfermedad o una mayor preservación esfinteriana.

1.6.4.1. RESPUESTA COMPLETA TRAS NEOADYUVANCIA.

La cirugía del cáncer de recto, con o sin tratamiento neoadyuvante, no esta exenta de complicaciones sucediendo hasta en un 35% de los casos (122). Estas complicaciones son fundamentalmente de tipo funcional o infecciosas - dehiscencia de anastomosis. La mortalidad de estos procedimientos oscila entre el 3% y 13% (123).

Todo esto, añadido a los buenos resultados que se están obteniendo en términos de respuesta patológica completa (pRC) tras la neoadyuvancia (124) (definida como la ausencia de células neoplásicas en la pieza quirúrgica), que alcanza del 15 al 40% en algunas series (125), ha propiciado que se cuestione si es necesario intervenir o no a los pacientes que presenten una respuesta clínica completa (cRC) tras QRT. Algunos autores señalan que esta pRC es un testimonio de la propia biología del tumor, ya que los pacientes que tienen una pRC tras neoadyuvancia presentan mejor supervivencia, con intervalos libres de enfermedad mayores (89,5% frente a 65% a los 5 años) y menor incidencia de metástasis a distancia (7% frente a 26%) (124).

Todavía hay que enfrentarse a dos obstáculos fundamentales:

- La carencia de resultados a largo plazo para la “alternativa” de la observación.

- La identificación y definición de los criterios para considerar qué pacientes van a presentar una cRC, es decir, cuáles van a ser los pacientes “ideales” para un manejo conservador (126).

1.6.4.2. CRITERIOS PARA DEFINIR RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA (cRC).

Como se ha indicado previamente, el principal problema para la decisión de no intervenir a estos pacientes tras la neoadyuvancia radica en saber cuáles son aquellos que han presentado una cRC tras QRT (126). Actualmente se recomienda la realización de las siguientes pruebas para definirla: tacto rectal, RM, resctoscopia y biopsia, ecografía endorectal, PET- TAC y determinación de marcadores tumorales y moleculares.

Habr-Gama *et al* (127) han propuesto un algoritmo de seguimiento muy estrecho que se sustenta en el hecho de que cuanto más largo es el periodo entre la QRT y la cirugía mayor es la incidencia de cRC y de pCR y que, en caso de producirse una recidiva local, ésta sucederá en los 12 primeros meses tras la neoadyuvancia (128). Si en cualquier momento alguna de las pruebas realizadas sugiere la aparición de una posible recidiva (tumoral y/o ganglionar), se recomienda completar el estudio con todas las pruebas previamente citadas, y un PET-TAC, así como la realización de una biopsia de espesor completo (ya sea mediante TEM, TEO u otro dispositivo de cirugía mínimamente invasiva transanal) para con confirmarla y tratarla (128).

1.6.4.3. EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE ESTRATEGIA DE ESPERAR Y VER .

La mayor defensora de la opción de *watch & wait* es la Dra. Habr-Gama, que ha reclutado pacientes desde 1991 hasta 2009 (127, 129-134). Si bien, otros autores también han presentado trabajos similares (135-137).

La primera serie publicada por Habr-Gama incluía 118 pacientes con cánceres de tercio medio o bajo de recto que recibieron tratamiento neoadyuvante (50,4 Gy combinado con 5-FU y ácido fólico) (133). Concluyendo que más de la mitad de las recidivas locales

se producen en los 12 primeros meses tras el fin de la neoadyuvancia y que más de un 90% de esas recidivas pueden beneficiarse de una cirugía de rescate, lo que permite obtener un control local de la enfermedad en un 94% de los pacientes, con una tasa de preservación de órganos del 78%.

El estudio prospectivo holandés de Maas y cols.(136) incluyó 21 pacientes con cRC – valorada a las 6-8 semanas tras la finalización de la RQT neoadyuvante (50,4 Gy y capecitabina) – desde el año 2004 al 2010, con un seguimiento medio de 25 meses. La supervivencia global a 2 años fue del 100%, con un 89% de pacientes libres de enfermedad. Sólo un paciente desarrolló una recidiva local, que fue tratada mediante cirugía de rescate. El grupo control, formado por 20 pacientes con pRC tras cirugía radical post-neoadyuvancia con un seguimiento medio de 35 meses, presentó una supervivencia global a los 2 años del 91%, con un 93% de pacientes libres de enfermedad. Los pacientes intervenidos refirieron una peor función intestinal.

Finalmente, el equipo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (NY) realizó un estudio retrospectivo sobre 32 pacientes con cRC (137), a los que se les practicó un seguimiento mediante exploración física y endoscopia (con biopsia). Seis pacientes presentaron recidiva de la enfermedad, (tres de ellos también sistémica), beneficiándose de cirugía radical de rescate. Dicho grupo se comparó con uno control de 57 enfermos que presentaron pRC tras neoadyuvancia y cirugía, sin que se objetivaran diferencias en la incidencia de metástasis a distancia, en el intervalo libre de enfermedad ni en la supervivencia global, si bien, la incidencia de recidivas locales a 2 los años fue mayor en el grupo de estudio (21% vs 0%).

A día de hoy, la mayoría de los trabajos publicados son series unicéntricas retrospectivas, por lo que se necesitan estudios prospectivos con criterios de inclusión uniformes, para poder obtener conclusiones extrapolables (138, 139), fundamentalmente en aquellos casos con posible afectación ganglionar.

1.6.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

1.6.5.1. PERSPECTIVA GLOBAL TRAS NEOADYUVANCIA.

El tratamiento curativo del cáncer de recto en cualquiera de sus estadios implica la resección quirúrgica y constituye la piedra angular del tratamiento del CRLA. La selección de la técnica quirúrgica va a depender no sólo de la estadificación tumoral, y del tamaño de la lesión y su localización, sino también de las comorbilidades que presente el paciente. La cirugía radical (proctectomía con escisión mesorrectal) presenta una morbimortalidad no desdeñable e implica habitualmente la realización de estomas, con la consecuente afectación en la calidad de vida de estos pacientes.

Tras la administración de un tratamiento neoadyuvante se plantean tres posibilidades:

- Que no exista buena respuesta del tumor al mismo o incluso que haya progresión de la enfermedad. En este escenario se debe realizar una resección radical del recto con ETM.

- En el extremo opuesto se encuentran aquellos pacientes que presentan una cRC y, tal y como ya se ha comentado previamente, algunos grupos como el de Habr-Gama en los que se propone un manejo conservador con seguimiento estrecho (125-127, 129, 131) o bien la alternativa de una resección local a modo de biopsia escisional con el fin de confirmar la cRC (140).

- Existe un tercer grupo mayoritario de pacientes, que van a presentar una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, sin alcanzar una cRC, pero con una reducción del estadio tumoral (tanto T como N), para los que la mayoría equipos quirúrgicos plantean una cirugía radical y solo en casos seleccionados en presencia de importantes comorbilidades que impidan una cirugía mayor abdominal se realizará u manejo preservador de órgano.

1.6.5.2. ESCISIÓN MESORRECTAL TOTAL Y TÉCNICAS PRESERVADORAS DE ESFÍNTERES.

En 1982, comienza una década marcada por un interés renovado en los márgenes circunferenciales y Richard Heald (141) (Figura 1.11) desarrolló una técnica de resección basada en el desarrollo embriológico del intestino posterior y a la que denominó “**escisión mesorrectal total**” (TME, *Total Mesorectal Excision*) (Figura 1.12). Extirpaba el tumor y el mesorrecto en bloque a nivel de los músculos elevadores, en el plano avascular entre el mesorrecto y los tejidos circundantes, incluyendo la fascia visceral pélvica con toda el área circunferencial perirrectal, bajo visión directa, obteniéndose una disminución de los márgenes laterales positivos. Los resultados obtenidos fueron muy favorables, la tasa de recidiva local a 5 y 10 años, fue del 3 y el 4% (142), y la supervivencia libre de enfermedad del 80 y 78% para el mismo periodo, marcando un antes y un después en la cirugía radical del cáncer de recto localmente avanzado (143, 144).

Con estos resultados la escisión mesorrectal total relegó a la amputación abdominoperineal para sólo una minoría de pacientes (15%) y revolucionó la cirugía del cáncer de recto de nuestro tiempo.



Figura 1.11. Profesor RJ Heald.

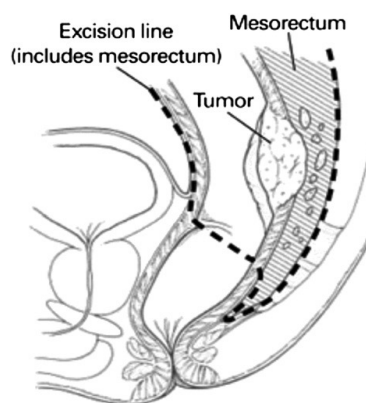


Figura 1.12. Escisión total mesorrectal.

En 1986 los estudios histopatológicos de Quirke señalaron un aumento significativo de la tasa de recidiva local en los pacientes con afectación del MRC (79%) respecto de los

que no tenían dicha extensión (10%), indicando que el mesorrecto era un lugar anatómico de alto riesgo de recidiva post-resección del cáncer de recto (75). Desde entonces, la ETM ha mejorado sustancialmente el control locorregional en la cirugía del cáncer de recto.

Varios ensayos han demostrado el beneficio de la EMT combinada con QRT preoperatoria. El estudio holandés comparó de forma prospectiva el tratamiento preoperatorio seguido de EMT con EMT sola para el cáncer recto. Aunque no existieron diferencias en la supervivencia global a dos años, las tasas de recidiva local fueron significativamente menores para EMT y radiación 2,4% frente a un 8.2% para EMT sola. El mismo grupo valoró las complicaciones y los efectos secundarios entre los dos tratamientos y no encontró ninguna diferencia con respecto a la mortalidad operatoria, morbilidad general, el sangrado y las fugas anastomóticas (145-147).

Una vez establecido que se va a llevar a cabo una cirugía radical preservadora de esfínteres, la selección de la **técnica quirúrgica** va a depender del tamaño de la lesión, de su localización, altura, y también de las comorbilidades que presente el paciente así como de sus deseos personales. Las opciones de cirugía radical (proctectomía con escisión mesorrectal) son:

- *Resección anterior con excisión mesorrectal subtotal*: extendiéndose 5 cm por debajo de la zona más distal del tumor (pues existe evidencia de la existencia de implantes mesorrectales hasta 4cm por debajo del tumor), para tumores de tercio superior.

- *Resección Anterior baja con excisión mesorrectal total*: para tumores de recto medios y bajos.

- *Resección Anterior ultrabaja y Resecciones interesfinterianas*: para neoplasias situadas 1 cm por encima de la estructura puborrectal (se explica en el siguiente apartado)

En cuanto al **margen de resección quirúrgico**, el Consenso Europeo para el manejo multidisciplinar del cáncer de recto EURECA-CC2 2009 (148), acordó que un margen de 1cm distal es suficiente cuando se realiza EMT en tumores de recto medios o

bajos, sin embargo en pacientes con tumores en el tercio alto en los que la exéresis del mesorrecto es subtotal, dado que se pueden encontrar en ganglios mesorrectales hasta 4 cm distalmente desde el tumor se recomienda un margen de 4- 5 cm (149).

La **disección ganglionar lateral** fue una técnica muy empleada a mitad del siglo XX basada en la propagación lateral del cáncer de recto, pero que presentaba altas tasas de disfunción urogenital. Actualmente está en desuso ya que sus resultados son comparables con la EMT combinada con la QRT neoadyuvante (donde se tratan las áreas ganglionares laterales)

1.6.5.3. CIRUGÍA DEL CANCER DE RECTO INFERIOR. NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN.

El tratamiento del cáncer de recto inferior es controvertido dado que las tasas de AAP o cirugía conservadora son variables en función de la anatomía de la pelvis, la experiencia del cirujano y a la falta de una definición clara del concepto de recto inferior.

Por ello, Rullier *et al* (150) propusieron una clasificación de los tumores de recto inferior de acuerdo a su extensión local: (Figura 1.13)

- **Tipo I:** supra-anal; situado a > 1 cm del anillo anorrectal.
- **Tipo II:** yuxta-anal; situado a < 1 cm del anillo anorrectal.
- **Tipo III:** intra-anal; invade el esfínter interno.
- **Tipo IV:** transanal; invade el esfínter externo.

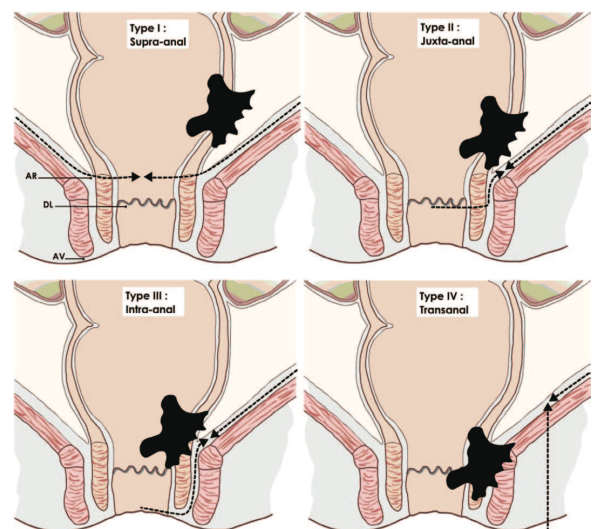


Figura 1.13. Clasificación de Rullier de los tumores de recto (150).

Esta estadificación debe realizarse antes del tratamiento neoadyuvante. Los tumores con un margen radiológico por RMN de >1mm a los músculos elevadores y con espacio interesfinteriano libre son candidatos a cirugía preservadora de esfínteres. En base a esta clasificación, los autores establecen una estandarización del procedimiento quirúrgico:

- **Tipo I:** anastomosis coloanal.
- **Tipo II:** resección interesfinteriana parcial.
- **Tipo III:** resección interesfinteriana total.
- **Tipo IV:** resamptación abdomino perineal.

➤ **Resección Interesfinterina:**

Técnica de preservación esfinteriana en caso de tumores T1- T3 ultrabajos, situados dentro de los 3-5 cm del margen anal o a 1 cm del anillo anorrectal (tipos II y III de la clasificación de Rullier), móviles limitados a la pared rectal o el esfínter interno y con buena continencia, como alternativa a una AAP.

El abordaje es combinado abdominal, para liberar el recto y perineal, para abordar el espacio interesfinteriano y completar la disección, extrayendo la pieza por el ano. Según la cantidad de esfínter interno resecado se considera: parcial (1/3), subtotal (2/3) o total (completo). La reconstrucción del tránsito se realiza con una anastomosis coloanal asociando una ileostomía de protección o mediante anastomosis coloanal en 2 tiempos según técnica de Turnbull-Cutait (*Pull-through*) evitando el estoma temporal (151).

Esta técnica en manos de cirujanos expertos, puede ser una opción para pacientes estrictamente seleccionados con tumores ultrabajos que decidan una cirugía preservadora de esfínteres, ya que sus resultados oncológicos no parecen verse afectados, si bien es cierto que los resultados funcionales pueden ser subóptimos,.

➤ **Amputación Abdominoperineal- Operación de Miles:**

Desde la introducción de la EMT por Heald en 1982 (142-144) la recurrencia local y la supervivencia global del cáncer de recto han mejorado notablemente.

No obstante aquellos tumores de recto muy bajos que precisan AAP tienen peores resultados oncológicos. Hay numerosa evidencia del incremento significativo de la tasa de afectación del margen de resección circunferencial, de la tasa de perforación tumoral iatrogénica y de la peor calidad del mesorrecto en la AAP en comparación con la resección anterior. Estos peores resultados parece que se deben a tres motivos, el primero se basa en que son los tumores en estadios más avanzados los que requieren una AAP, en segundo lugar el drenaje linfático extramesorrectal del cáncer de recto bajo y en tercer y principal lugar por el llamado “efecto cintura” o “cono” originado por la disección excesiva entre el mesorrecto distal y el plano de los elevadores del ano (Fig. 1.14 A).

Derivado de estos hechos, Holm en 2007 (152) propone una nueva estrategia para realizar el tiempo perineal mediante una escisión más amplia de la musculatura del suelo pélvico conocida como amputación abdominoperineal “extendida” o “extraelevadora” (Fig. 1.14B), que permite obtener especímenes “cilíndricos” lo cual disminuiría el riesgo de afectación del margen de resección circunferencial, de la tasa de perforación tumoral y así la recurrencia local (153).

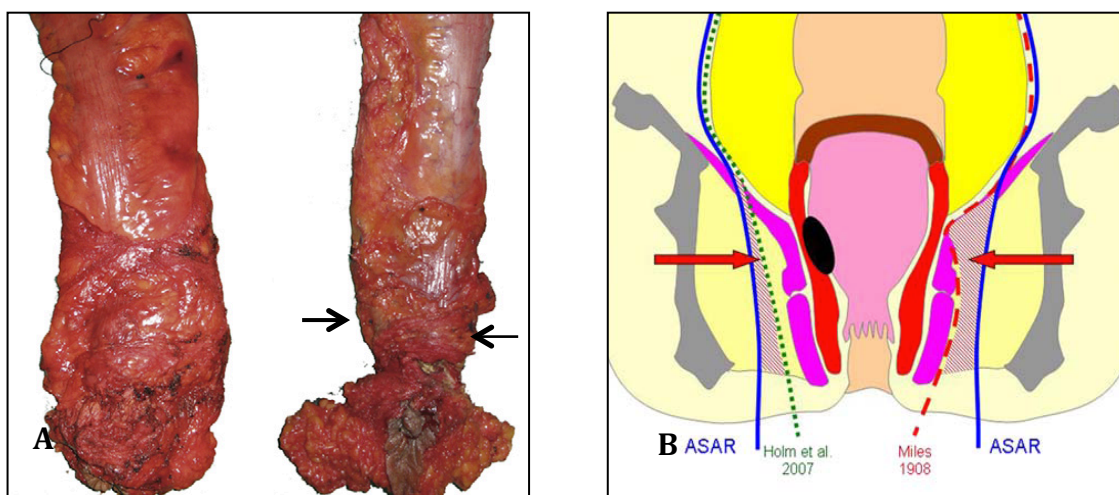


Figura 1.14. A) Pieza cilíndrica vs “efecto cintura. B) Amputación abdominoperineal extendida (154)

Sin embargo no hay suficiente evidencia científica para concluir que la técnica extendida mejore los resultados oncológicos aplicada de forma generalizada (155, 156), si

además se tiene en cuenta el aumento de complicaciones derivadas del amplio defecto perineal (153, 157, 158). Por ello se debe replantear reducir su uso, en pacientes seleccionados en los que el tumor asiente próximo al anillo puborrectal con riesgo de afectación del margen circunferencial y perforación tumoral (159, 160).

1.6.5.4. CIRUGÍA EXTENDIDA.

El cáncer de recto se define como no resecable si una resección quirúrgica potencialmente curativa no es factible. Por tanto el objetivo de las resecciones extendidas es conseguir una resección completa (R0), ya que el margen de resección es uno de los factores pronósticos oncológicos en el CRLA siendo el indicador más importante en términos de supervivencia global, libre de enfermedad y de recaída local.

Por ello, la planificación y realización de esta cirugía exige un abordaje multidisciplinar y equipos quirúrgicos especializados. Las opciones de cirugía extendida varían desde resecciones parciales de vagina o próstata, resección extendida radical de la próstata con preservación vesical o hasta exenteración pélvica o y sacrectomía.

1.6.5.5. CIRUGÍA RADICAL MINIMAMENTE INVASIVA.

Los avances en cirugía mínimamente invasiva han permitido realizar resecciones rectales con EMT por vía laparoscópica y robótica con igual resultado en términos oncológicos que la cirugía abierta convencional (161, 162). Sin embargo este tipo de abordaje presenta limitaciones en función de las características tanto del tumor como del paciente, los pacientes varones obesos con tumores avanzados y localizados en la cara anterior presentan una mayor dificultad técnica para la resección, con riesgo de afectación del MCR y/o distal, y para la realización de la transección rectal y posterior anastomosis (riesgo de dehiscencia). Por ello se han desarrollado nuevas técnicas que ayudan a mejorar la calidad de las resecciones (163, 164).

➤ **Cirugía laparoscópica:**

Los resultados oncológicos son similares a la cirugía convencional abierta, con las ventajas inherentes a la laparoscopia. Sin embargo, la cirugía del cáncer de recto se consideró más difícil sobre todo en tumores del tercio inferior, debido a la dificultad de la movilización del recto por debajo del tumor por la estrechez de la pelvis en casos de pacientes obesos o de tumores voluminosos, lo que pudiera condicionar una cirugía no radical. No obstante, ensayos recientes han mostrado la no inferioridad de la resección laparoscópica en cuanto a MCR afecto y escisión mesorrectal completa o margen distal, y que los resultados oncológicos a corto plazo son comparables a los de la cirugía abierta (165-168). Los resultados a largo plazo del mayor ensayo publicado también han confirmado que las tasas de RL (5%), y SG (86,7%) y SLE (74,8%) son comparables a los de la cirugía abierta (169). Estas conclusiones se han corroborado en un metaanálisis reciente de ocho ensayos (170).

➤ **Cirugía robótica:**

La cirugía robótica permite suplir las carencias de la laparoscopia convencional, y aunque la evidencia científica es todavía muy limitada, las tasas de morbilidad y calidad de cirugía oncológica similares a la laparoscopia. Sin embargo, su coste económico sigue siendo muy elevado (171).

➤ **Escisión total mesorrectal transanal (Ta-TME):**

Esta técnica se basa en movilizar el recto por vía transanal, desde distal a proximal, para facilitar la disección de la parte más distal del mesorrecto durante la EMT. Se trata de la combinación de varios conceptos quirúrgicos como son la EMT (141), la cirugía transanal (TEM y/o TAMIS) y puede hacerse de manera conjunta a un abordaje laparoscópico transabdominal. Dependiendo de la localización del tumor, se puede realizar una exéresis mesorrectal total si se trata de tumores rectales muy bajos, que es la indicación más habitual, o en caso de tumores ultrabajos, una resección interesfinteriana.

Las **ventajas** de este abordaje son una mejor visualización del plano mesorrectal (en varones obesos con pelvis estrecha y/o tumores voluminosos), que asegure los márgenes de resección circunferencial y radial; así como la reducción del tiempo quirúrgico (trabajo simultáneo abdominal y perineal) (172).

Sin embargo, esta técnica tiene sus **inconvenientes** como son: las lesiones del plexo hipogástrico en los laterales; lesiones uretrales en la proximidad de la vejiga; la posible apertura del recto durante la disección “*down-to-up*”; y la necesidad de realizar en muchos casos anastomosis coloanales en pacientes que no la hubieran necesitado si se hubiese realizado un abordaje abdominal (tanto por vía abierta como laparoscópica) (172).

En cuanto a los resultados oncológicos, dado que la experiencia es limitada y no hay estudios aleatorizados la evidencia científica es escasa. En dos recientes revisiones sistemáticas (172, 173), la morbilidad osciló entre el 22-35%, con una tasa de dehiscencia anastomótica del 6,1% y una tasa de reoperaciones del 3,7%.

De momento los datos de seguimiento son escasos e inferiores al año. Un estudio publicado por Tuech *et al* (174) con una mediana de seguimiento de 29 meses, objetivó una tasa de recurrencia del 1,7% y una tasa de SG del 96,4%.

1.6.5.6. TÉCNICAS PRESERVADORAS DE ÓRGANO.

El tratamiento actual actual del cáncer de recto localmente avanzado sigue siendo la cirugía radical con EMT, precedida de QRT. Si bien los protocolos de tratamiento conservador de las neoplasias rectales que hayan respondido a la QRT no están aún avalados por la evidencia y no existen aún criterios precisos para definir una cRC, parece que la posibilidad de una actitud expectante (*watch & wait*) o de realizar una cirugía preservadora de órgano (*escisión transanal clásica de Parks; microcirugía endoscópica transanal (TEM); y cirugía mínimamente invasiva transanal (TAMIS)*) pueden plantearse por equipos multidisciplinares especializados en pacientes seleccionados, bien informados, que rechacen la cirugía radical o sean de alto riesgo quirúrgico a los que debe realizarse un seguimiento muy estrecho con el fin de detectar recidivas precoces que puedan ser tratadas inmediatamente mediante cirugía radical de rescate.

Actualmente, existen varios trabajos en curso con el objetivo de evaluar el porcentaje de pacientes con cRC que podrían no requerir una intervención quirúrgica, como el NCT01047969 del Royal Marsden Hospital, y otros estudios que valoran los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva transanal como el Estudio CARTS (175).

1.6.6. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IOERT).

El patrón anatómico de las recurrencias locales presenta como área dominante la región presacra (67%). En pacientes considerados de alto riesgo de recidiva local, la IOERT pretende realizar una sobreimpresión selectiva sobre dicha región con la intención de disminuir los efectos nocivos de la RT en tejidos sanos intrapélvicos no infiltrados por el tumor .

1.6.7. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

La cirugía en el CRLA se asocia con un nivel significativo de complicaciones postoperatorias y de morbilidad (176). Estas son básicamente funcionales (alteración del tránsito intestinal, Sd. de resección anterior, disfunción sexual o urinaria y necesidad de estomas temporales o definitivos) e infecciosas (Dehiscencia de anastomosis, abscesos o infecciones de herida o a distancia). Entre éstas, la complicación más temida y que supone el principal caballo de batalla de los cirujanos es la dehiscencia anastomótica. Actualmente la incidencia se sitúa entre un 2% y un 14% (177, 178) y es más alta entre las anastomosis colorrectales distales y coloanales. La RT preoperatoria parece asociada a una tasa mayor de fuga, pero la evidencia en este sentido es contradictoria (179, 180).

Estas complicaciones tienen consecuencias negativas no solo para la calidad de vida del paciente y el resultado a corto plazo, sino también y fundamentalmente para el pronóstico oncológico y la supervivencia a largo plazo. Además, del retraso o la cancelación de la quimioterapia adyuvante como consecuencia de la fuga (181-183), existen otras hipótesis para explicar estos peores resultados (184) ya que hay estudios que

sugieren que existe una asociación entre una dehiscencia anastomótica, con la infección peritoneal consiguiente, y un mayor índice de recurrencia y de mortalidad.

1.6.8. TRATAMIENTO ADYUVANTE.

Con la generalización del tratamiento neoadyuvante y de la EMT se ha conseguido reducir radicalmente las recidivas locales, representando actualmente el principal problema del cáncer de recto las recidivas a distancia. Por ello, es habitual que se recomiende a los pacientes con CRLA tratados de forma neoadyuvante, que tras la cirugía radical se administre quimioterapia durante 4-6 meses. Esta recomendación se basa tanto en la extrapolación de los resultados que el tratamiento adyuvante obtiene en el cáncer de colon estadio III (185, 186), donde claramente disminuye las recidivas a distancia y mejora la supervivencia, como en los resultados que obtenía la QRT adyuvante en el cáncer de recto cuando no se administraba el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, actualmente existe una cierta controversia sobre su utilidad y los resultados son contradictorios ya que se ha especulado que la eficacia de la QT adyuvante en el CR podría ser menor que la observada en el cáncer de colon por varias razones (187-189):

- La QRT previa y la complejidad de la cirugía del mesorrecto haría que la recuperación fuera mas lenta y se retrasaría su administración. En este sentido hay que recordar que en el cáncer de colon se ha observado que cuando se retrasa la QT adyuvante más de 8 semanas , éste pierde su eficacia.

- La toxicidad de la neoadyuvancia puede obligar a administrar dosis reducidas de QT adyuvante.

- Los estudios disponibles incluyen bajo numero de pacientes por lo que se pierde potencia para detectar diferencias significativas.

No obstante, considerados en su conjunto los datos disponibles no son suficientes para desaconsejar la administración de QT adyuvante, de hecho las principales guías terapéuticas como la ESMO (190) y NCCN (191) siguen recomendando su administración, independientemente de los resultados anatomopatológicos, de manera que la decisión de

administrar QT adyuvante no debería basarse en el grado de afectación ganglionar de la pieza quirúrgica tras neoadyuvancia, ya que se ha visto que este tratamiento puede inducir una infraestadificación. Los regímenes de QT se basan en fluoropirimidina en monoterapia (capecitabina) o asociada a oxaliplatino (FOLFOX o Capecitabina-oxaliplatino). El tratamiento adyuvante debería iniciarse dentro de las 8 semanas siguientes a la cirugía y su duración según el estudio MOSAIC (192), debería ser de 4 meses cuando se ha empleado QRT preoperatoria y de 6 meses cuando no se utilizó.

Algunos autores, basándose en análisis de subgrupos, sugieren excepciones a estas recomendaciones: 1) pacientes que alcanzan una respuesta ypT0-2N0 tras neoadyuvancia, cuyo pronóstico es excelente, y 2) pacientes con un estadio II de bajo riesgo T3N0 en los que se realizó una cirugía adecuada (ETM con márgenes radiales suficientes y extirpación mínima de 12 ganglios).

Por último, en aquellos pacientes con CRLA, que por el motivo que sea no se administró tratamiento neoadyuvante y tras la cirugía el tumor presenta características de mal pronóstico (pT3, N₁₋₂ o pT4 N₀₋₂ ,perforación márgenes positivos...) debería considerarse la posibilidad de administrar QRT postoperatoria con una fluoropirimidina (habitualmente capecitabina).

1.7. RECIDIVA PÉLVICA.

El concepto de recurrencia local para el cáncer de recto se define como cualquier enfermedad en la pelvis, detectable en el seguimiento, que se produce sola o junto a una recurrencia generalizada, en pacientes que han sido sometidos a resección quirúrgica con intención curativa por adenocarcinoma de recto sin evidencia macroscópica de la enfermedad a nivel local tras la misma.

Desde la introducción de la escisión mesorrectal total, el uso de protocolos de QRT preoperatoria y el abordaje multidisciplinar del cáncer de recto las cifras de recurrencia local a 10 años han mejorado ostensiblemente (142, 143, 193). La aparición de una

recidiva locorregional afecta de manera notable al pronóstico global del paciente.

El 70% de estas recurrencias ocurre en los primeros 2 años tras la cirugía del tumor primario. La supervivencia media de los pacientes tras el diagnóstico de la recidiva sin recibir ningún tratamiento es de 6-7 meses, con una supervivencia a 5 años menor al 5% y una morbilidad importante (194).

La distinción entre recurrencia pélvica localizada y múltiple es fundamental en la definición de su posterior manejo y pronóstico. Una de las clasificaciones más utilizadas es la de el *Memorial Sloan Kettering* (64), que propone una nomenclatura en base a la región anatómica de la pelvis involucrada y la cirugía previa efectuada.

La recurrencia locorregional del cáncer de recto tras una resección curativa continúa siendo un grave y frustrante problema, donde la única opción curativa es la realización de una cirugía radical de rescate, con mejores resultados si se asocia a un tratamiento multimodal con QRT (195). El enfoque multidisciplinar mejora la selección de los pacientes para la cirugía de rescate, permitiendo una clasificación exacta del patrón de recurrencia para cada paciente, a fin de lograr la resección completa (R0), que representa el factor más importante en la supervivencia a largo plazo.

1.7.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA RECIDIVA LOCAL.

La extensión tumoral a la grasa perirrectal (196) y factores determinantes como los anatómicos y los biológicos propios del tumor (afectación linfática, número de ganglios positivos(197), afectación vascular, neural, diferenciación tumoral, integridad del margen de resección, del margen circunferencial radial y la ubicación del tumor (alta, media o baja, anterior o posterior (198)) tienen un impacto en el riesgo de recidivas locales (199). La cirugía inadecuada o no completa del tumor primario también es un factor determinante de recidiva (74, 75, 200).

La respuesta patológica y “downstaging” a la QRT preoperatoria es uno de los factores más importantes relacionados con la recurrencia. En el ensayo de Sauer, todos los pacientes que desarrollaron recurrencia tenían afectación ganglionar post-tratamiento (54). Una respuesta patológica completa (pRC) o mayor del 95% tras a radioquimioterapia es un factor predictivo de la baja tasa de recidiva local y de buen pronóstico. Varias estudios han demostrado que este es el factor pronóstico independiente más importante para la supervivencia libre de enfermedad (201).

Según el estudio de Calvo y cols (202) el estado de los márgenes , la fragmentación del tumor, la radioterapia externa y el intervalo libre de recidiva son factores dominantes para la recurrencia locorregional .

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

El cáncer de recto localmente avanzado contiene poblaciones de células con capacidad migrante, origen de las metástasis locorregionales. El tratamiento neoadyuvante con radio-quimioterapia identifica con certeza patológica la radio-quimio-resistencia metastásica ganglionar. Estos pacientes tienen una biología de riesgo superior para recurrencia migrante regional y sistémica que requiere de un cambio en la estrategia terapéutica basada en la evidencia. Existen factores pronóstico que pueden guiar a individualizar el abordaje terapéutico en pacientes con cáncer de recto persistente metastásico ganglionar post-neoadyuvancia (ypN+).

La definición de subgrupos atendiendo a ciertas características del paciente así como de la biología del tumor pueden guiarnos en la toma de decisiones terapéuticas con respecto a la intensidad y selección de agentes anti-neoplásicos.

2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Principal:

Evaluar el impacto del estadio ganglionar patológico (ypN) como factor pronóstico independiente para la recurrencia local, recurrencia libre de enfermedad y supervivencia global en el CRLA tratado con QRT neoadyuvante seguido de cirugía radical.

Secundarios:

1. Valorar si la carga metastásica estudiada mediante el cociente de ganglios linfáticos afectos de la pieza quirúrgica se comporta como un factor pronóstico en la supervivencia global y la recurrencia de la enfermedad.

2. Explorar otros posibles factores pronóstico tanto preoperatorios como postoperatorios relacionados con el cáncer de recto radio-quimio-resistente.

3. Realizar un análisis descriptivo de los resultados oncológicos de esta serie de pacientes con CRLA tratados con QRT neoadyuvante seguido de cirugía radical.

3. PACIENTES Y MÉTODOS.

3.1. METODOLOGÍA.

3.1.1 . DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico observacional, analítico – descriptivo, con registro retrospectivo de datos en una cohorte consecutiva controlada de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con neoadyuvancia seguida de cirugía y ocasionalmente irradiación de sobreimpresión en hemipelvis posterior durante el procedimiento.

3.1.2. ÁMBITO Y POBLACIÓN.

El **ámbito** del estudio es institucional: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

La **población** objetivo del estudio incluye pacientes con el diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-4 N0 o N+ M0) remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Departamento de Cirugía General y Digestiva o Departamento de Oncología Radioterápica o Departamento de Oncología o Anatomía Patológica), candidatos a un tratamiento radical con componente neoadyuvante, resección quirúrgica con o sin sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria, seguida de quimioterapia adyuvante en caso de precisarla.

3.1.3. MUESTRA.

Para obtener la muestra se utilizó una técnica de muestreo consecutivo no aleatorizado, mediante la cual todos los pacientes remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón con diagnóstico histológico confirmado que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión fueron incluidos de forma sucesiva.

La muestra final con la que se realiza este estudio, incluye 489 pacientes con CRLA tratados con QRT-neoadyuvante seguido de cirugía radical, de éstos 380 pacientes fueron ypN0, 108 pacientes ypN+ y 1 paciente ypNx (Fig 3.1)

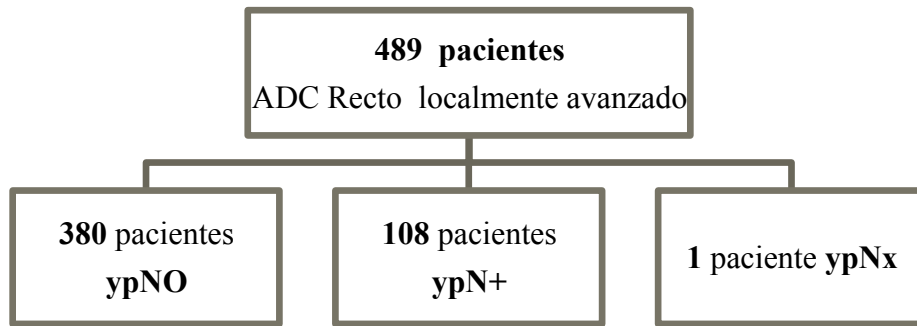


Figura 3.1. Muestra con la que se realizó el estudio de la tesis doctoral.

3.1.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Edad: Mayores de 18 años.
- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma primario de recto.
- Estadio clínico tumoral, establecido mediante los métodos diagnósticos realizados en cada caso, debían de incluirse en las categorías T3-4 Nx M0 ó Tx N+ M0, de acuerdo con el sistema de estadificación TNM de la AJCC, 6ª Edición (vigente hasta 2009) o 7ª Edición (desde 2009 hasta 2016). La 8ª Edición es publicada en 2017 por lo que ningún paciente fue categorizado en base a esta clasificación.
- No evidencia clínica ni radiológica de enfermedad a distancia.
- Localizado entre 0 y 15 centímetros del margen anal.
- Aceptable estado general, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 a 2 o escala de Karnofsky $\geq 60\%$, así como una esperanza de vida superior a los 3 meses.
- Firma del consentimiento informado del tratamiento propuesto por escrito.

3.1.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Enfermedad/es maligna/s previa o concurrente, excepto carcinoma basocelular.
- Recidivas de carcinoma de recto previamente tratado.
- Haber recibido quimioterapia y/o radioterapia pélvica previa.
- Embarazo o mujeres en periodo de lactancia.
- No fueron considerados criterios absolutos de exclusión los pacientes de edad avanzada ni la presencia de comorbilidad severa, siempre que no contraindican una intervención quirúrgica con carácter oncológico radical.

3.1.4. PERIODO DE ESTUDIO.

El periodo de estudio abarca 20 años, desde Abril 1995 hasta Marzo 2015. La última actualización de los datos fue en Junio de 2016 para poder proporcionar los datos más ajustados y actualizados del análisis de supervivencia.

3.1.5. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Se realizó una revisión exhaustiva de los pacientes tratados registrándose la información demográfica y clínico-terapéutica. La base de datos incluye 100 variables de interés diagnóstico, clínico, patológico y evolutivo por paciente. (Anexo I)

Para intentar evitar errores sistemáticos durante la recogida de datos, se categorizaron la mayoría de variables de forma excluyente con el objetivo de minimizar errores y homogeneizar el rango de valores para cada variable.

Los datos desconocidos de los que no se disponía información fueron categorizados como “valor perdido”.

3.1.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

1. Análisis descriptivo:

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o su mediana y rango intercuartílico (RIQ) para variables que no siguen una distribución normal. Se evaluó la normalidad de las variables mediante la inspección gráfica de los histogramas y de los gráficos cuantil-cuantil (q-q plot).

2. Comparación de los factores pronóstico de evento entre grupo ypN0 e ypN+:

Se realizó una comparación de los factores pronósticos de las variables de resultado registrados entre los dos grupos de estudio (ypN0 e ypN+). Se evalúa la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5. Para la comparación de variables cuantitativas que se ajustan a una distribución normal se utilizó la t de Student para muestras independientes. En el caso que la variable no se ajustara a dicha distribución se empleó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

3. Análisis univariado factores relacionados con las variables de resultado:

Para todos los análisis de supervivencia se excluyeron los pacientes que presentaron una mortalidad postquirúrgica inmediata. Se realizó un análisis univariado de cada uno de los factores pronósticos evaluados para cada una de las variables de resultado (mortalidad global, recidiva general y recidiva local). Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para cada una de las variables independientes para el estudio de cada uno de los eventos. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test de Log rank.

Para cada variable independiente se ajustó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento. Se presentan los “razones de tasas” (hazard ratio, HR) ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. La interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indica un aumento de

la tasa instantánea de riesgo, es decir, un peor pronóstico del sujeto para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica mejor pronóstico para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^β , que es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como el riesgo relativo en el instante t de los sujetos. Se evaluó el supuesto de proporcionalidad del modelo de Cox para cada una de los factores pronósticos introducidos mediante el estudio de la bondad de ajuste de la hipótesis de riesgos proporcionales mediante un test estadístico para cada variable del modelo. Mediante el test se obtienen p-valores con los que decidir si se cumple o no la hipótesis de riesgos proporcionales.

Para la variable porcentaje de ganglios positivos sobre el total de ganglios extraídos se estimó el mejor punto de corte para cada uno de los eventos del estudio mediante la estimación de la curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”). La estimación del mejor punto de corte se realizó mediante las coordenadas de la curva y se seleccionó el valor que maximizaba el índice de Youden.

4. Análisis estratificado:

Se estudió la posibilidad de interacción o modificación del efecto de un grupo de variables seleccionadas sobre el efecto del grupo ypN0 e ypN+ frente a cada uno de los eventos de estudio. El estudio de esta interacción se realizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox introduciendo como variables independientes el grupo ypN0 e ypN+, la variable de interés de modificación del efecto y el término de interacción entre los dos factores. Se consideró que existía una modificación del efecto si el término de interacción resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

5. Modelo multivariado. Evaluación del efecto del grupo ypN0 e ypN+ :

Para cada uno de los tres eventos de estudio (mortalidad global, recidiva general y recidiva local) se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con finalidad explicativa. Se trata de explicar cómo el grupo ypN0 e ypN+ influye en cada uno de los

eventos de estudio ajustando por aquellas variables que pudieran actuar como factores de confusión. De esta manera podremos aislar de manera independiente el efecto del ypN+ .

Se seleccionaron para el análisis multivariado aquellos factores pronósticos conocidos relacionados con los eventos que en la comparación entre el grupo ypN0 e ypN+ presentaran una $p < 0.10$ o fueran clínicamente relevantes. De estas variables se seleccionaron como factores a ajustar en el modelo final aquellas que tuvieran un porcentaje de valores perdidos inferior al 25%. Para las variables que no cumplieran el criterio de valores perdidos no se tuvieron en cuenta en el modelo final. Para evaluar el posible sesgo al no introducir estos factores en el modelo, se ajustó de manera individual el efecto del grupo ypN0 e ypN+ con cada una de estas variables.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 21.0 y STATA 12.0.

3.1.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Las restricciones de mayor interés de este trabajo son las propias del tipo de estudio científico que se ha realizado. Se trata de un estudio descriptivo observacional, no aleatorizado, de una cohorte institucional.

Cabe enfatizar que para minimizar este sesgo se han utilizado unos estrictos criterios de inclusión y exclusión durante el muestreo para una máxima homogeneidad en los pacientes incluidos, tanto en sus características clínico-demográficas como en su perfil pronóstico previo al tratamiento. Al tratarse de un estudio unicéntrico los elementos del proceso asistencial médico-quirúrgico y la infraestructura hospitalaria han sido idénticos para todos los pacientes.

Por otro lado, al tratarse de un estudio no aleatorizado existen probabilidades de una distribución no homogénea de las variables con importancia pronóstica que conlleven a resultados distorsionados debido a factores de confusión. Por ello, con el fin de controlar este sesgo se ha llevado a cabo un análisis multivariante de los parámetros que pudieran verse potencialmente implicados en la evolución clínica de los pacientes.

Se ha implementado el control de errores en la medición, registro y cuantificación de los valores de las distintas variables (sesgo de información) mediante la división sistemática en categorías excluyentes, y así además facilitar el proceso de análisis estadístico.

Por último se ha realizado un control exhaustivo de la evolución clínica de todos los pacientes mediante supervisión y monitorización de las sucesivas revisiones médicas realizadas por los distintos estamentos profesionales médico-quirúrgicos hospitalarios (incluido soporte del Registro de Tumores), para reducir al máximo el porcentaje de pérdidas de pacientes en el seguimiento (<10%) y evitar así sesgos de información por la pérdida de casos no justificada.

3.1.8 ASPECTOS ÉTICOS.

Todos los procedimientos realizados en estudios con participantes humanos se realizaron de acuerdo con los estándares éticos del comité de investigación institucional y / o nacional y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas o estándares éticos comparables.

3.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN CLÍNICA.

En todos los pacientes se consideró un requisito imperativo la toma de biopsia y confirmación histológica, mediante rectoscopia rígida y/o colonoscopia. La altura del

tumor se determinó mediante rectoscopia rígida siempre que fue factible y en su defecto mediante RMN. Con la colonoscopia o TC colonografía se descartó la presencia de tumores sincrónicos en el resto del colon.

La estadificación de la lesión tumoral y el estadio clínico ganglionar fueron evaluados mediante ecografía endorrectal (EER) y tomografía computerizada (TC). Se realizó RM pélvica para la valoración de la fascia mesorrectal y para predecir la afectación del margen circunferencial radial, así como para evaluar las relaciones del tumor con estructuras vecinas y planificar la estrategia quirúrgica. La TC toraco-abdomino-pélvica también se utilizó para evaluar la presencia de afectación metastásica.

En aquellos casos en los que la estadificación de las pruebas realizadas fue discordante, se consideró el estadio clínico mas desfavorable para determinar el diagnóstico clínico y estimar el pronóstico del paciente.

La tomografía por emisión de positrones (PET) se realizó de manera excepcional en algunos casos para confirmar el estadio tumoral.

3.3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.

3.3.1. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

3.3.1.1. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE DE SENSIBILIZACIÓN.

Todos los pacientes incluidos en la muestra, recibieron tratamiento de quimioterapia concomitante con intención radiosensibilizante. Dependiendo del periodo de estudio se utilizaron 3 diferentes regímenes diferentes. Todos ellos, siguen el protocolo decidido por el hospital y son los adaptados a la práctica clínica vigente en cada determinado periodo:

- *Desde 1995 a marzo de 1998:* esquema 5-FU en infusión continua intravenosa, dosis de 500-1000mg/m², diariamente los días 1 al 4 y 21 al 24 de radioterapia.

- *Desde 1998 hasta la actualidad:* esquema fluoropirimidina oral, Tegafur a dosis altas (400mg/8horas, un total de 1200mg/día, vía oral), todos los días de irradiación, desde el día 1 al día 28 de la radioterapia, incluyendo fines de semana.

La dosis estándar ocasionalmente se modificó en función de las comorbilidades asociadas, el índice Karnofsky o la edad de los pacientes.

3.3.1.2. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.

Desde Mayo de 1998 hasta la actualidad en el contexto de un estudio prospectivo clínico llevado a cabo por Calvo et al (2003), los pacientes recibieron 30 días antes del inicio del tratamiento radioterápico, dos ciclos de quimioterapia de inducción según esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin), con un intervalo de 15 días entre ambos, es decir, los días 1-2 y 15-16 del programa global del tratamiento quimiorradioterápico:

Día 1:

- ✓ 85 mg/m² de Oxaliplatino en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- ✓ 200 mg/m² de Leucovorin en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- ✓ 400 mg/m² de 5-Fluoracilo en bolo iv.
- ✓ 600 mg/m² de 5-Fluoracilo en infusión continua iv de 22 h.

Día 2:

- ✓ 200 mg/m² de Leucovorin en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- ✓ 400 mg/m² de 5-Fluoracilo en bolo iv.
- ✓ 600 mg/m² de 5-Fluoracilo en infusión continua iv de 22 h. Junto con el tratamiento citostático, se aplicaron fármacos antieméticos de forma profiláctica según el protocolo institucional vigente.

La radioquimioterapia sensibilizante con Tegafur comenzaba inmediatamente después de completar el segundo ciclo de FOLFOX-4.

3.3.2. PLANIFICACIÓN DE RADIOTERAPIA EXTERNA PREOPERATORIA.

Para la planificación del tratamiento radioterápico a todos los pacientes se les realizó un TAC previamente.

La simulación convencional y la verificación de los campos se realizó con contraste digestivo por vía endorrectal en todos los pacientes para definir la morfología de la luz rectal de forma precisa. Una vez procesadas las imágenes, se usaron criterios estándar para definir los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV, y PTV), así como los órganos de riesgo (OR), idénticos para todos los pacientes incluidos en el estudio, según normativa internacional ICRU-62:

- GTV (*Gross Tumor Volume*): Volumen tumoral macroscópico demostrable.
- CTV (*Clinical Target Volume*): GTV + Enfermedad subclínica.
- ITV (*Internal Target Volume*): CTV + Internal Margin (margen de seguridad interno).
- SM (*Set up Margin*): Margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento.
- PTV: ITV + SM.
- OR: Órganos de riesgo.

El PTV resultante del proceso de contorno y delimitación del volumen blanco, debía incluir la enfermedad rectal primaria, las áreas de drenaje linfático regional pélvico, el mesorrecto, la región presacra y perineal y el esfínter anal en los tumores con límite inferior por debajo de los 5 centímetros desde el margen anal.

La planificación dosimétrica se llevó a cabo por los especialistas de Radiofísica Hospitalaria, ajustándose a la normativa ICRU, admitiéndose inhomogeneidades de dosis en el PTV entre el -5% y +7% del total de la dosis prescrita.

Aunque se individualizaron los parámetros técnicos de irradiación, Los criterios oncológicos radioterápicos fueron acordados entre los especialistas encargados de la patología.

El tratamiento de radioterapia preoperatoria consistió en la aplicación de 45 a 50.4Gy durante 5 a 6 semanas con un fraccionamiento convencional de 1.8Gy, 5 días a la semana, de lunes a viernes. El tratamiento se realizó en posición de decúbito prono, se emplearon haces de fotones de alta energía obtenidos de un acelerador lineal de electrones (15MV en la mayoría de pacientes y 6MV en pacientes con pelvis de pequeñas dimensiones) y habitualmente mediante 4 campos convergentes opuestos, isocéntricos y conformados para generar el volumen blanco, cuyas incidencias fueron anterior, posterior, lateral derecho e izquierdo.

El ajuste de los dispositivos de colimación se realizó de forma automática a 0.7cm. del PTV definido. La conformación individualizada de los campos se llevó a cabo mediante el uso de bloques de material de alta absorción de radiación o dispositivos de colimación multiláminas automatizados (MLC: *Mutleaf Collimator*) en función del acelerador lineal utilizado.

Durante todo el tratamiento, se llevaron a cabo, semanalmente, verificaciones de posicionamiento a todos los pacientes mediante la comparación de placas radiográficas obtenidas en la unidad de tratamiento y la radiografía digital reconstruida a partir de las imágenes de la TC (DRR: *Digital Reconstructed Radiograph*).

3.3.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA A LA NEOADYUVANCIA.

Una vez terminado el tratamiento preoperatorio y previamente a la cirugía, en torno a las 4-6 semanas, se efectuó una re-estadificación a los pacientes mediante RMN pélvica y TC toraco-abdomino-pélvico, para evaluar el grado de respuesta clínica obtenido con la neoadyuvancia y descartar la presencia de progresión local o a distancia.

3.3.4. ESTANDARIZACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA RADICAL.

La resección quirúrgica radical se programó a las 4–8 semanas de finalizar el tratamiento de quimio-radioterapia neoadyuvante.

La técnica quirúrgica y la planificación de la cirugía se decidió y valoró previamente en sesión clínica, obviamente adaptándose a las necesidades intraoperatorias asegurando siempre márgenes de resección suficientes. La escisión mesorrectal total era un estándar salvo en tumores de recto alto.

En todos los casos la cirugía fue realizada por el mismo grupo de cirujanos colorrectales especializados en esta patología.

La técnica laparoscópica comenzó a implementarse a partir de 2006, convirtiéndose en un estándar a partir de ese momento siempre que no hubiera contraindicación técnica o médica.

El riesgo quirúrgico, la necesidad de transfusión y el tiempo de cirugía fue registrado por el equipo anestésico-quirúrgico en el parte de quirófano y archivado en la historia del paciente.

3.3.5. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.

La radioterapia intraoperatoria (RIO) sobre la región presacra se estableció como forma de sobreimpresión selectiva de este área anatómica en casos seleccionados de alto riesgo de recidiva local, valorados previamente por un equipo multidisciplinar.

Para este procedimiento se emplearon aplicadores de distintos diámetros (oscilaban entre los 5 y los 10 cm) y con distintos biseles (de 0°, 15°, 30° y 45°). Se seleccionó el aplicador de mayor tamaño mejor que se adaptara a la pelvis ósea menor (espacio presacro) y que permitiera excluir de su interior (área de tratamiento) todos los órganos o tejidos sanos en la medida de lo posible.

Las dosis empleadas se decidía según criterio del Oncólogo Radioterápico basándose en la existencia de residuo tumoral, dosis de radioterapia externa previa o sospecha de margen afecto. Así la dosis variaba entre los 10 y los 15Gy, si existía tumor residual macroscópico o margen afecto (R2) la dosis administrada era de 15Gy, si la sospecha era de residuo microscópico (R1) 12.5Gy y si las posibilidades de enfermedad residual era mínima la dosis administrada era de 10Gy.

Hasta el año 2014 el paciente se transportaba tras la resección quirúrgica del recto desde el quirófano hasta la unidad de tratamiento radioterápico (situada en la misma área) bajo un procedimiento protocolizado, coordinado por un oncólogo radioterapeuta y en colaboración con equipo de cirujanos y anestesiólogos, radiofísicos, enfermería y técnicos de radioterapia y auxiliares sanitarios. A partir de esa fecha se inauguró el quirófano integrado de RIO evitando de esa forma el desplazamiento del paciente.

Durante la aplicación de la RIO se realizó un control exhaustivo de la monitorización del paciente por parte del equipo de anestesia mediante un circuito cerrado de televisión. Cada procedimiento fue meticulosamente documentado con impresos individualizados, registro fotográfico y grabación de vídeo. Toda la información generada fue archivada en la historia del paciente y en el propio archivo del programa de RIO del Servicio de Oncología Radioterápica.

3.3.6. COMPLICACIONES POSTQUIÚRGICAS.

Las complicaciones postoperatorias se definieron como una desviación del curso postoperatorio normal durante el primer mes tras la cirugía y se clasificaron en dos grupos: complicaciones quirúrgicas (medidas según la escala de Clavien- Dindo), consideradas aquellas consecuencia directa cirugía y complicaciones médicas si sucedían en relación con la respuesta sistémica inflamatoria o procesos no quirúrgicos concurrentes. Se detalló

para el posterior análisis el tratamiento de cada una de las complicaciones: conservador o quirúrgico.

3.3.7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Dependiendo del período de tratamiento, al igual que ocurría con la quimioterapia preoperatoria, los esquemas variaron:

- *Desde 1995 a 2006:* se aplicó el esquema de la Clínica Mayo (5-FU 425 mg/m² y Leucovorin 20 mg/m² en bolus iv. los días 1–5, repetido cada 21 días).

- *Desde 2001 a 2010:* en el contexto de un estudio prospectivo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón los paciente recibieron esquema FOLFOX4. Otros esquemas empleados fueron Capecitabina en monoterapia y XELOX (capecitabina y Oxaliplatino).

- Actualmente la QT adyuvante se administra según las guías NCCN para el tratamiento del cáncer de recto basadas en el estadio TNM.

El tratamiento adyuvante con quimioterapia no era mandatorio, pero estaba expresado en el protocolo en función de la respuesta tumoral patológica. De forma que se podía omitir en los pacientes con respuesta patológica completa. La decisión se tomaba a criterio del médico responsable y a la valoración del comité multidisciplinar de tumores.

3.4. ANÁLISIS DE EFECTOS ADVERSOS.

Durante el tratamiento neoadyuvante todos los pacientes fueron valorados semanalmente mediante revisión médica, consistente en anamnesis, exploración física y analítica sanguínea. En caso que la sintomatología y clínica del paciente en ese momento lo justificara, se realizaron otras pruebas de imagen. Los datos obtenidos en cada una de las valoraciones fueron recogidos y clasificados según el criterios y terminología común para definir los efectos secundarios adversos para el Instituto Nacional Del Cáncer

(*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v3.0) del *National Cancer Institute* (NCI)).

3.5. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA.

Todas las piezas quirúrgicas se enviaron en fresco al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica se realizó de manera prospectiva.

Los parámetros evaluados incluyeron:

- Descripción macroscópica del tumor, tamaño del tumor o residuo tumoral, localización en la pared rectal y grado de afectación circunferencial.

- Calidad del mesorrectal: La calidad del mesorrecto fue evaluada por el patólogo previo a la inclusión de la pieza en formaldehído usando una escala de tres grados: completo, casi incompleto e incompleto.

- *Mesorrecto completo* (plano mesorrectal): Mesorrecto intacto con solo irregularidades menores de la superficie lisa mesorrectal. Ningún defecto superior a los 5mm de profundidad. Sin formación de cono. MCR uniforme en los cortes

- *Mesorrecto Casi completo* (plano intramesorrectal): Volumen moderado de mesorrecto con irregularidades en la superficie. Moderada forma de cono hacia el margen distal. La muscularis propia no es visible en ninguna parte, excepto en el área de inserción de los músculos elevadores. Moderada irregularidad del MCR.

- *Mesorrecto Incompleto* (plano en la muscularis propia): Pequeño volumen de mesorrecto con defectos hacia la *muscularis* y/o MRC muy irregular.

-Descripción del estado de los tejidos perirrectales y medida de la distancia a los márgenes de resección superior e inferior , identificación del número y aspecto de los ganglios linfáticos perirrectales aislados.

-El margen circunferencial positivo se definió con la presencia de células tumorales a una distancia igual o menor a 1mm de la fascia mesorrectal.

-Descripción de la afectación ganglionar, su número, tamaño y estado de cada uno de los ganglios resecados.

-Descripción microscópica de las características tumorales, grado histológico de diferenciación celular (G1, G2, G3), afectación perineural, linfático y/o vascular.

-Descripción de los márgenes quirúrgicos en dirección radial y longitudinal (proximal y distal) .

-Respuesta del tumor al tratamiento neoadyuvante: para ello se utilizaron dos escalas diferentes: la clasificación ypTNM de la AJCC y el grado de regresión tumoral según el sistema de clasificación en 5 niveles de Rödel: TRG 0: Ausencia de respuesta al tratamiento neoadyuvante; TRG 1-2: Tejido tumoral dominante y signos de fibrosis variables (<50%); TRG 3: Escasas células tumorales y fibrosis (>50%) +/- sustancia mucoide; TRG 4: No hay células tumorales, solo tejido fibrótico ypT0.

- Se consideró regresión tumoral o *downstaging* (descenso de estadificación) cuando se producía una disminución en el estadio tumoral patológico, bien en la categoría T y/o N, respecto al estadio tumoral clínico establecido previamente al inicio del tratamiento.

- La respuesta patológica completa (pRC) se definió por la ausencia de células tumorales macroscópicas o microscópicas en la muestra (ypT0N0) o bandas acelulares.

3.6. SEGUIMIENTO.

A todos los pacientes se les realizó seguimiento clínico y radiológico para detectar la existencia de posibles recurrencias de la enfermedad a distancia o locorregional tras finalizar el tratamiento adyuvante en aquellos que lo recibieron.

El protocolo de seguimiento que se cumplió está descrito en las *Guías de Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Malignos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón*; durante los dos primeros años el seguimiento se realizó cada 3 meses, posteriormente cada 6 meses hasta completar un total de 5 años y a partir del 5º año las revisiones se realizaron de manera anual.

El control en consulta debía de incluir:

- Anamnesis y exploración física completa.
- Analítica completa con marcadores tumorales (CEA).
- TC tóraco-abdomino-pélvico, para descartar recaídas locorregionales o a distancia. A los 6 meses y a los 12 meses de la cirugía en el primer año y posteriormente anual.
- Colonoscopia: anualmente (salvo si preoperatorio obstructivo que se realizaría cada 6 meses). Posteriormente cada 3 años.
- Rectoscopia: cada 6 meses durante 5 años en pacientes con resección anterior baja.
- RMN Pélvica: ante hallazgos en TC sospechosos de recidiva o que precisaran mayor información para un correcto diagnóstico.
- PET-TAC, no recomendado de rutina, en caso de necesidad de confirmación de recidiva, según indicaciones del Sº de Radiodiagnóstico.

Cualquier pérdida en el seguimiento fue considerado como censura. El último seguimiento se completó en Junio de 2016. La mediana de seguimiento de la muestra fue de 7 años.

4. RESULTADOS.

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

En análisis estadístico descriptivo se examinan a todos los pacientes de la base de datos, a excepción del único paciente ypNx, por tanto se analizaron los datos de 488 pacientes con el diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma (ADC) de recto localmente avanzado tratados desde Abril de 1995 a Marzo de 2015 (Fig 4.1).

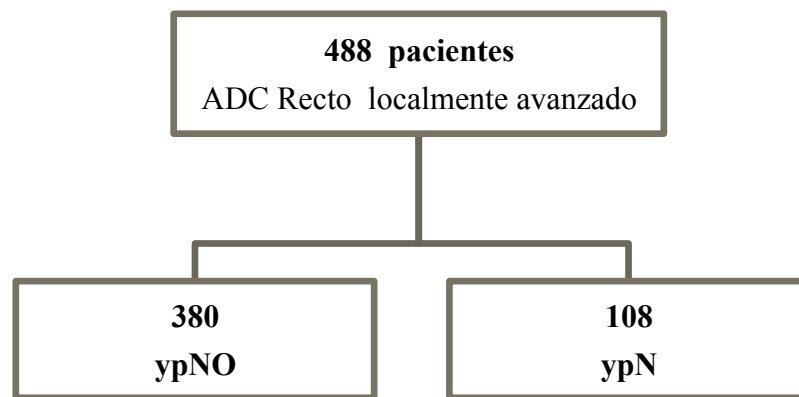


Figura 4.1. Muestra con la que se realizó el análisis descriptivo, una vez eliminado al paciente ypNx.

Para facilitar dicho análisis se agrupan las variables en los siguientes apartados: características demográficas; características prequirúrgicas; características quirúrgicas; características postquirúrgicas y las características de la progresión oncológica.

4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

La distribución por sexo fue de 60,9% de varones y 39,1% de mujeres, de forma homogénea en ambos grupos (p 0,699). La media de edad fue de 64 años (ds +/- 12 años) de forma que el 45,5 % eran < 65 años y el 54,5 % eran \geq 65 años. Se apreció una diferencia significativa de edad (p 0,009) entre los dos grupos, así pues la edad \geq 65 era de un 57,6% en los pN0 y 43,5% en los pN+ y los pacientes con edad <65 constituían el 42,4% de los pN0 y el 56,5% de los pN+. (Gráfico 4.1)

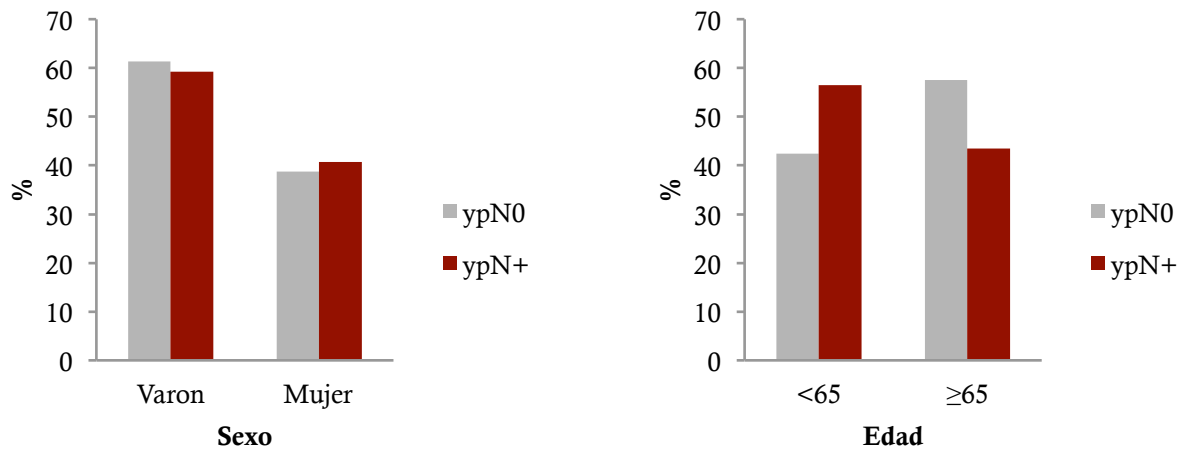


Gráfico 4.1. Distribución de las variables sexo y edad según grupo de estudio.

Atendiendo al estado funcional y general del paciente el 14,2% eran ASA I, el 65,7% ASA II, el 18,5 ASA III y el 1,7% ASA IV. Cuando se clasificaron en dos grupos, el 79,8% eran un ASA bajo (ASA I - II) y el 20,2% un ASA alto (ASA III- IV) sin observar diferencias entre el grupo ypN0 e ypN+ (p 0,057). Es importante destacar en esta variable el alto número de valores perdidos (51,9%) debido a que inicialmente el estado general de los pacientes no fue estudiado según la escala ASA (Gráfico 4.2).

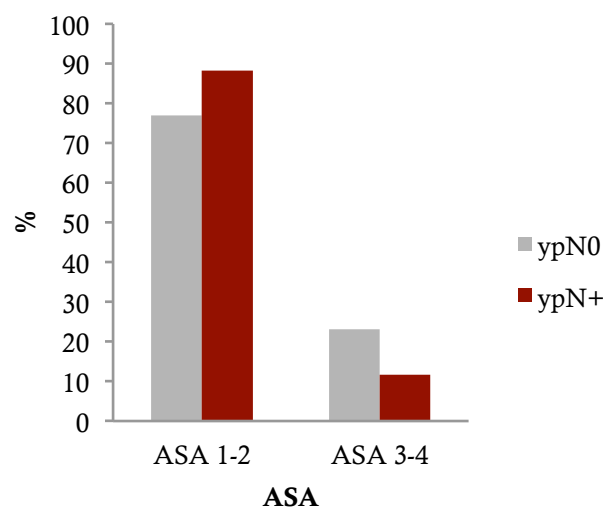


Gráfico 4.2. Distribución del estado general del paciente (ASA) según grupo de estudio.

Al contemplar la existencia de cirugía abdominal previa se observó que el 73,7% no tenía, y el 26,3% sí tenía otro procedimiento quirúrgico previo sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,778) (Gráfico 4.3).

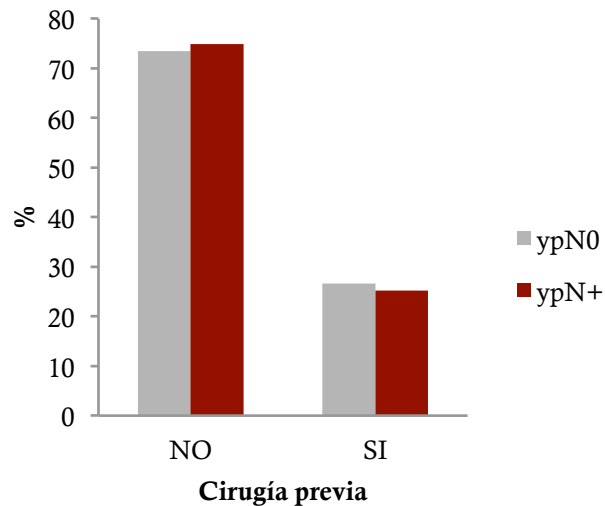


Gráfico 4.3. Distribución de la existencia de cirugía previa según grupo de estudio.

En la siguiente tabla se resumen las variables demográficas (Tabla 4.1):

Tabla 4.1. Variables demográficas

| | | ypN0 | ypN+ | Total | |
|----------------|-------|------------|-----------|------------|-------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | p |
| Sexo | Varón | 233 (61,3) | 64 (59,3) | 297 (60,9) | 0,699 |
| | Mujer | 147 (7,7) | 44 (40,7) | 191 (39,1) | |
| Edad | <65 | 161 (42,4) | 61 (56,5) | 222 (45,5) | 0,009 |
| | ≥65 | 219 (57,6) | 47 (43,5) | 266 (54,5) | |
| ASA | 1-2 | 133 (76,9) | 53 (88,3) | 186 (79,8) | 0,057 |
| | 3-4 | 40 (23,1) | 7 (11,7) | 47 (20,2) | |
| Cirugía previa | No | 276 (73,4) | 80 (74,8) | 356 (73,7) | 0,778 |
| | Si | 100 (26,6) | 27 (25,2) | 127 (26,3) | |

4.1.2. CARACTERÍSTICAS PREQUIRÚRGICAS.

4.1.2.1. ESTADIFICACION CLÍNICA TUMORAL.

Todos los participantes incluidos en el estudio fueron evaluados mediante exploración física y clínica, colonoscopia, estudio de imagen y biopsia con confirmación histológica. La valoración de la afectación ganglionar de la enfermedad se realizó con diferentes pruebas: el 44,2% fueron diagnosticados mediante RM, el 32,9% por ecografía endorrectal, el 22,3 % a través de TAC y solo el 6% fueron diagnosticados de afectación ganglionar por PET/TAC. No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. (Figura 4.2)

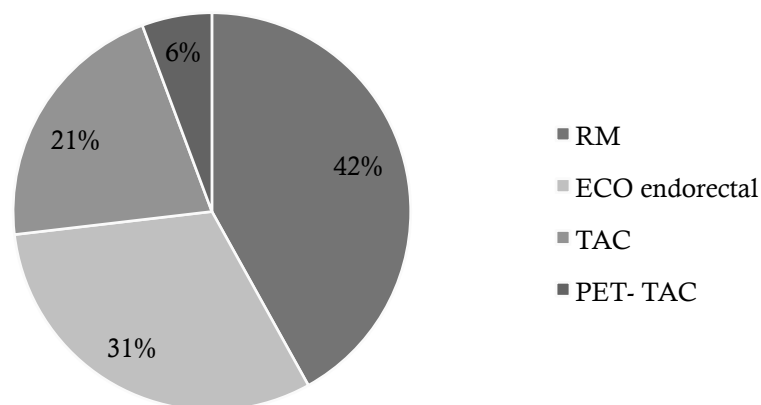


Figura 4.2. Distribución de pacientes por prueba de imagen para estadificación ganglionar de la serie global.

Atendiendo a la altura del tumor se observó que la mayoría se situaban en el tercio medio (5,1-10cm) constituyendo el 52,7% de toda la serie, la siguiente porción más frecuentemente afectada fue el recto inferior (0-5cm) con un 36% y por último los tumores de recto alto (10,1-15cm) fueron los menos prevalentes, el 11,5% de toda la serie, debido posiblemente a que muchas veces estos tumores son clasificados como tumores de sigma siendo tratados como neoplasias de colon. La media de distancia del tumor al margen anal fue de 6,86 cm. La altura del tumor se distribuyó de forma homogénea en ambos grupos (p

0,482). (Tabla 4.2)

El tipo histológico de toda la serie de pacientes fue de adenocarcinoma. La mayoría de tumores presentaron un grado histológico moderadamente diferenciado (G2, 65,7%), en torno al 30% eran un grado I y solo el 5,2% fueron pobremente diferenciados G3 sin observar diferencias significativas en ambos grupos (p 0,146). (Gráfico 4.4)

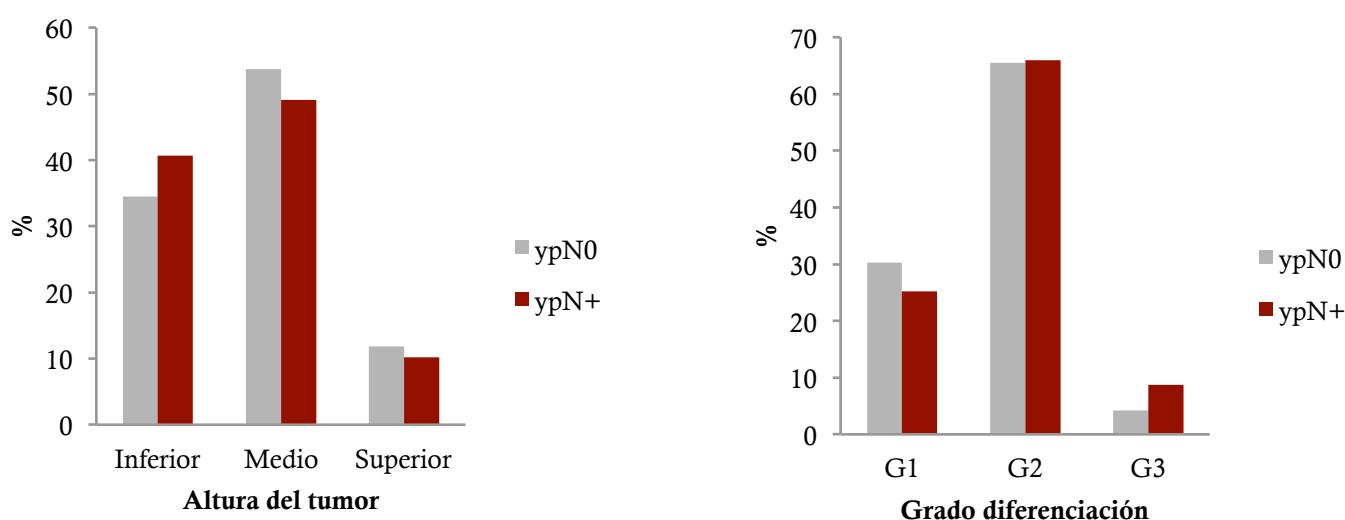


Gráfico 4.4. Distribución de la altura del tumor y del grado de diferenciación celular según grupo de estudio.

El estadio clínico tumoral (cT) fue similar en ambos grupos sin observar diferencias significativas entre ellos que pudieran implicar diferencia en el pronóstico (p 0,075). De toda la serie el 5,9% eran cT2, el 74,6% cT3, el 17,2% cT4 y solo el 2,3% cTx

En el estadio clínico ganglionar (cN) se observaron diferencias significativas (p 0,001) entre ambos grupos. Entre los pacientes ypN0, el 26,8% eran cN0, el 69,2% cN+ y el 3,9% cNx. En el grupo ypN+, el 10,2 % eran cN0, el 84,3% cN+ y el 5,6% cNx.

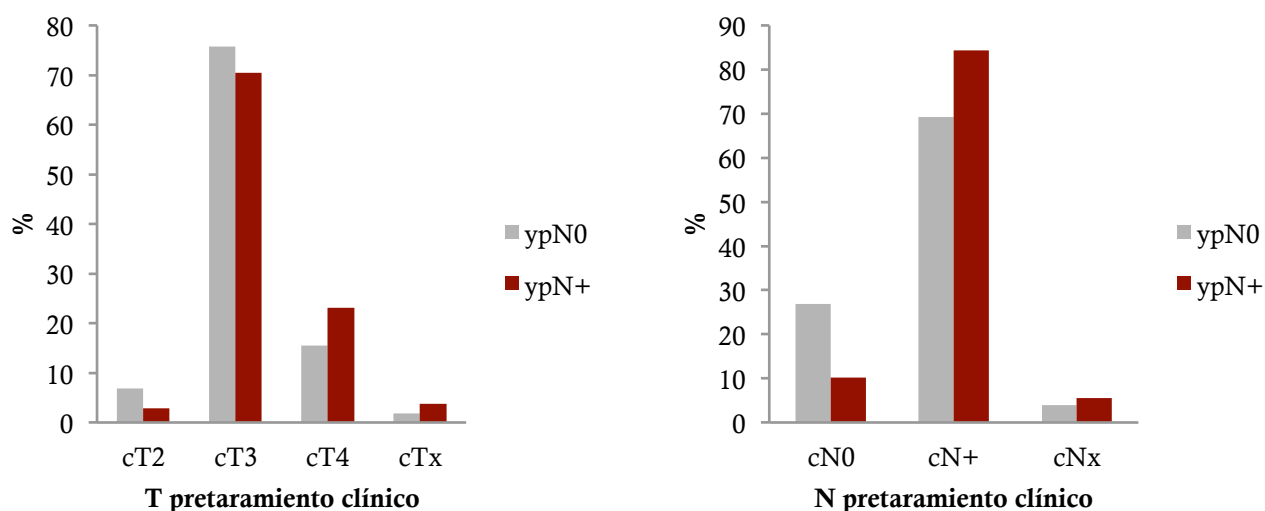


Gráfico 4.5. Distribución de la estadificación clínica cT y cN por grupos de estudio.

La distribución de la serie según el estadio clínico fue a favor del estadio III con un 75,8% de todos los pacientes y un 24,2% para el estadio II. Si se comparan ambos grupos existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), de forma que en el grupo ypN0 el 27,9% de los pacientes pertenecen a un estadio II y el 72,1% eran un estadio III, por otro lado entre los pacientes ypN+ el 10,8% eran un estadio II y el 89,2% un estadio III. (Gráfico 4.6).

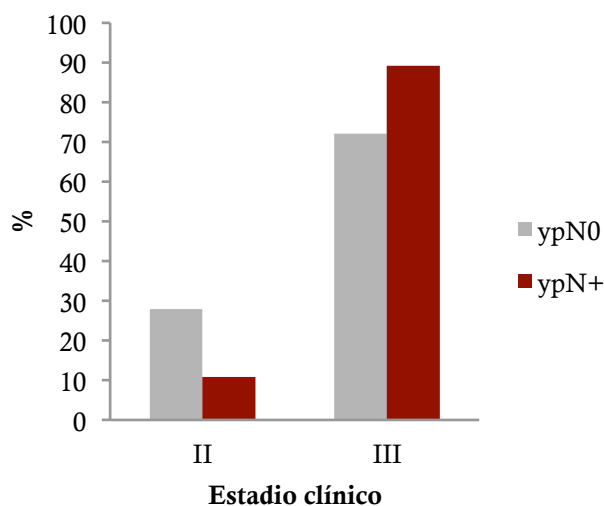


Gráfico 4.6. Distribución del estadio clínico por grupos de estudio.

4.1.2.2. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Atendiendo a los esquemas de quimioterapia recibidos en el contexto de terapia neoadyuvante el 69,8% recibieron inducción con Oxaliplatino y el 30,2% no. En cuanto a la quimioterapia concomitante el 8% recibió 5FU en infusión continua, el 2,5 % Xelox, el 18,3% Tegafur oral y el 62,2 % Oxaliplatino- Tegafur oral. La mayoría de pacientes completó la QT neoadyuvante 79,3% y solo el 20,7% la tuvo que suspender sin finalizarla. No hubo diferencias entre ambos grupos (p 0,664). (Gráfico 4.7)

El tiempo desde el fin de la neoadyuvancia hasta la cirugía fue <8 semanas en el 80,3% y ≥ 8 semanas en el 19,7% de los pacientes. (Gráfico 4.7)

Todas estas variables también se distribuyeron de forma homogénea en ambos grupos (Tabla 4.2)

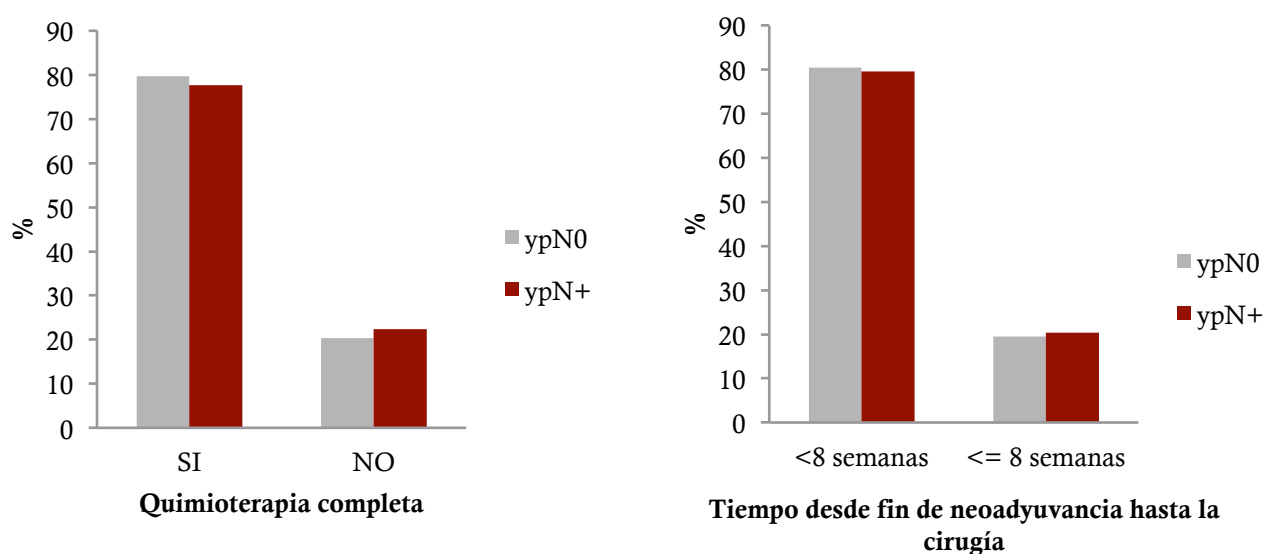
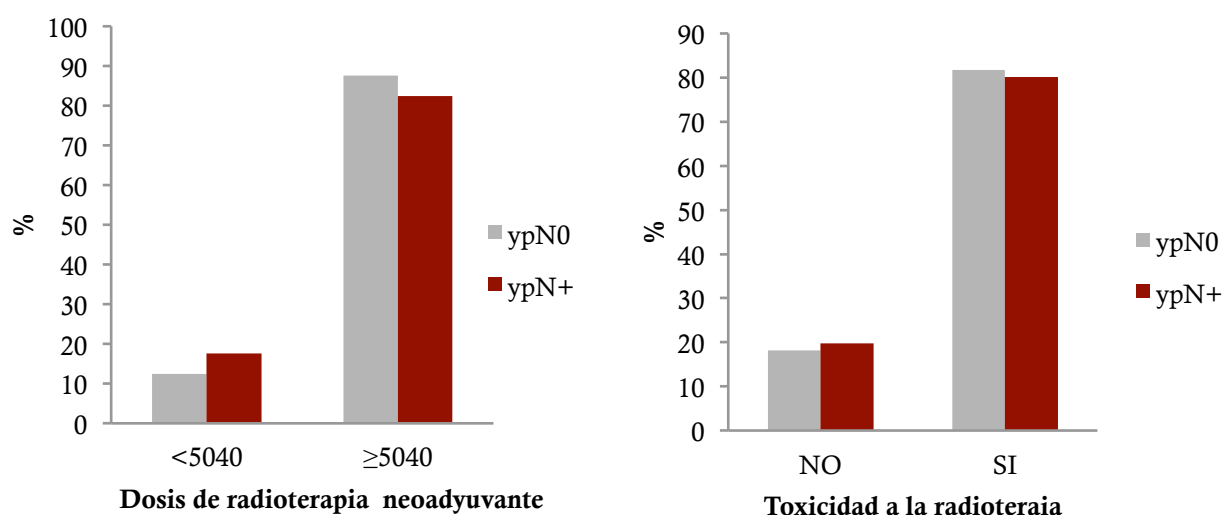


Gráfico 4.7. Finalización de neoadyuvancia y tiempo hasta la cirugía por grupos de estudio.

4.1.2.3. TOXICIDAD DERIVADA DE LA NEOADYUVANCIA.

Durante el tratamiento neoadyuvante los pacientes fueron evaluados y controlados periódicamente de forma continuada semanalmente, valorando y reportando las toxicidades experimentadas por los pacientes atendiendo a la escala CTAE de la NCI. El 18,5% del total de la serie sufrió algún grado de toxicidad a la RT sin existir diferencias entre ambos grupos (p 0,699). La toxicidad grave se consideró los grados 3-4 y la leve los grados 1-2. En cuanto a la rectitis el 50,9% experimentó algún grado de este efecto, de éstos el 85,6% fueron leves y solo el 14,4% graves. Al analizar la presencia de enteritis, se objetivó que sucedió en el 24,6% de los pacientes y de éste grupo el 36,7% fueron graves y el 63,7% de grado leve. La aparición de cistitis se evidenció sólo en el 24,5% de los pacientes y de ellos fue leve en la mayoría 94,3% de los pacientes. Por último la dermatitis r dica solo sucedió en el 27,6% de todos los pacientes de la serie, de éstos el 58,2% presentaron dermatitis leve y el 41,8% grado 3- 4. Se comprobó reversibilidad en la totalidad de los casos con tratamiento precoz de soporte y reducción de dosis de quimioterapia concomitante (Tabla 4.2).



Gráfico 4.8. Dosis de RT preoperatoria recibida y toxicidad a la misma por grupos de estudio.

En la siguiente tabla se resumen las variables prequirúrgicas:

Tabla 4.2. Variables Prequirúrgicas.

| | | pN0 | pN+ | Total | |
|--|----------|-------------|-------------|-------------|--------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | p |
| Segmento | Inferior | 131 (34,5) | 44 (40,7) | 175 (35,9) | 0,482 |
| | Medio | 204 (53,7) | 53 (49,1) | 257 (52,7) | |
| | Superior | 45 (11,8) | 11 (10,2) | 56 (11,5) | |
| Distancia margen anal | | 6,93 (3,16) | 6,62 (3,01) | 6,86 (3,14) | 0,365 |
| Grado diferenciación | G1 | 108 (30,3) | 26 (25,2) | 134 (29,1) | 0,146 |
| | G2 | 234 (65,5) | 68 (66) | 302 (65,7) | |
| | G3 | 15 (4,2) | 9 (8,7) | 24 (5,2) | |
| cN | cN0 | 102 (26,8) | 11 (10,2) | 113 (23,2) | 0,001 |
| | cN+ | 263 (69,2) | 91 (84,3) | 354 (72,5) | |
| | cNx | 15 (3,9) | 6 (5,6) | 21 (4,3) | |
| cT | cT2 | 26 (6,8) | 3 (2,8) | 29 (5,9) | 0,075 |
| | cT3 | 288 (75,8) | 76 (70,4) | 364 (74,6) | |
| | cT4 | 59 (15,5) | 25 (23,1) | 84 (17,2) | |
| | cTx | 7 (1,8) | 4 (3,7) | 11 (2,3) | |
| Estadio clínico | II | 102 (27,9) | 11 (10,8) | 113 (24,2) | <0,001 |
| | III | 263 (72,1) | 91 (89,2) | 354 (75,8) | |
| Dosis RT preoperatoria | <5040 | 47 (12,4) | 19 (17,6) | 66 (13,6) | 0,168 |
| | ≥5040 | 331 (87,6) | 89 (82,4) | 420 (86,4) | |
| QT completa | No | 70 (20,3) | 21 (22,3) | 91 (20,7) | 0,664 |
| | Si | 275 (79,7) | 73 (77,7) | 348 (79,3) | |
| Toxicidad RT | No | 67 (18,2) | 21 (19,8) | 88 (18,5) | 0,699 |
| | Si | 302 (81,8) | 85 (80,2) | 387 (81,5) | |
| Tiempo hasta la cirugía | <8 | 305 (80,5) | 86 (79,6) | 391 (80,3) | 0,846 |
| | ≥8 | 74 (19,5) | 22 (20,4) | 96 (19,7) | |
| *datos expresados con media y desviación estándar (DE) | | | | | |

4.1.3. CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS.

4.1.3.1. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

El 100% de los pacientes fueron tratados mediante tratamiento quirúrgico radical. De forma general al 68,8% de los pacientes se les realizó una técnica preservadora de esfínteres y al 31,2% se realizó una amputación abdominoperineal o alguna técnica

extendida que implicaba sacrificar el aparato esfinteriano. En el grupo ypN0 el 69,7% recibieron una técnica preservadora de esfínteres y el 30,3% una AAP, mientras que en el grupo ypN+ fue del 65,7% y 34,3% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,438).

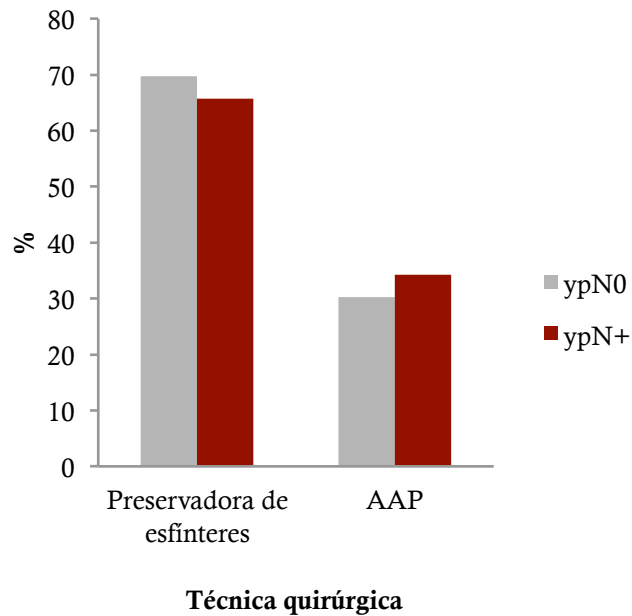


Gráfico 4.9. Técnica quirúrgica por grupos de estudio.

Si se analizan desglosadas las técnicas quirúrgicas los resultados son los siguientes: Resección anterior baja el 41,3%, Amputación abdominoperineal el 29,7%, Resección anterior el 11,2%, Resección anterior ultrabaja 15,3% y Exenteración pélvica el 1,4%. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (Fig 4.3).

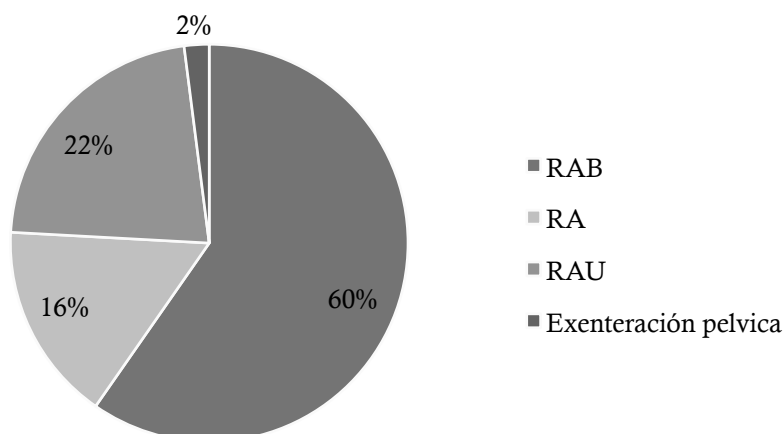


Figura 4.3. Distribución de pacientes según técnica quirúrgica de la serie global.

Se realizó escisión mesorrectal total (EMT) al 88,5% del total de pacientes de la serie. En el grupo ypN0 al 88,2% y en el grupo ypN+ al 89,8% (p 0,634).

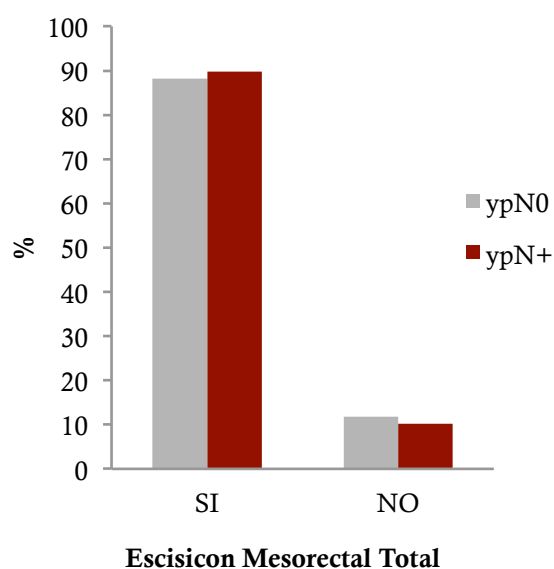
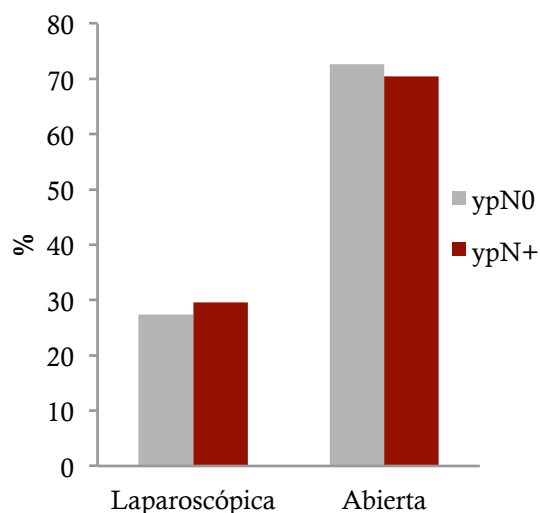


Gráfico 4.10. Tipo de Escisión mesorrectal por grupos de estudio

El 27,9% de los pacientes fueron intervenidos mediante abordaje laparoscópico y el 72,1% mediante cirugía abierta convencional, hay que señalar que la técnica laparoscópica se comenzó a implementar en el año 2006.



Cirugía laparoscópica o abierta por grupo.

Gráfico 4.11. Tipo de abordaje quirúrgico por grupos de estudio

La necesidad de estoma sucedió en el 76,9% de todos los pacientes. El 40,1% fue un estoma permanente y el 36,8% de forma transitoria y 97 pacientes (20,5%) nunca necesitaron estoma de cualquier tipo.

El tiempo quirúrgico se estimó con una media de 277,4 minutos y una ds de 84,3 minutos.

La necesidad de transfusión sanguínea durante la cirugía sucedió en el 14,7% de los pacientes, y de éstos la mayoría precisó menos de 3 concentrados de hemáties.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre ambos grupos ypN0 e ypN+ (Tabla 4.3).

4.1.3.2. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.

La administración de radioterapia intraoperatoria como método de sobreimpresión se aplicó al 80,1% de todos los pacientes de la serie. En el grupo ypN0 al 79,2% y en el grupo ypN+ al 83,3% de los pacientes (p 0,34).

En todos los casos se registró la localización en la que se ubicó el aplicador, si existió la necesidad de desplazamiento de órganos vecinos en riesgo, así como los datos técnicos metodológicos y dosimétricos.

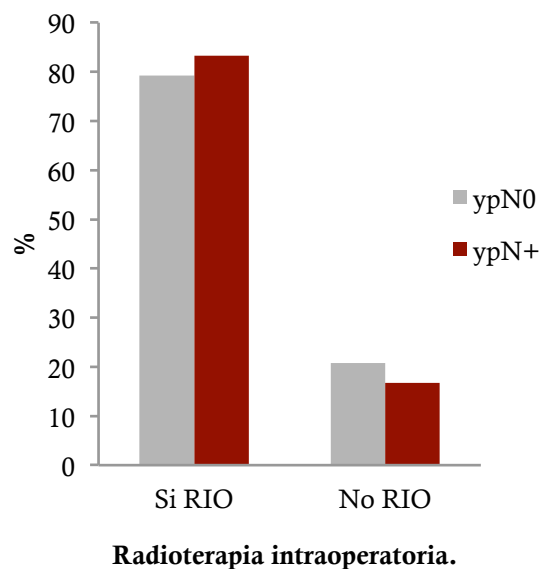


Gráfico 4.12. Administración de radioterapia intraoperatoria entre grupos.

La dosis total varió en función del aspecto patológico de la respuesta macroscópica y de la afectación o no del margen de resección quirúrgico. Así pues si existía importante respuesta macroscópica (epitelización de la mucosa y úlcera residual) y si los márgenes de resección se encontraban libres de enfermedad la dosis prescrita era de 10 Gy; mientras que se administró 12,5Gy en los pacientes en los que se constataba disminución del tamaño

de la lesión pero no regresión total o si existía sospecha de infiltración mural y por último se administró 15Gy en los pacientes en los que no se objetivó respuesta de ningún tipo. Así pues en el grupo ypN0 el 28,8% recibió una dosis $<12,5\text{Gy}$ y el 71,2% fue $\geq 12,5\text{Gy}$, mientras que en el grupo ypN+ el 17,0% de los pacientes recibió una dosis $<12,5\text{Gy}$ y el 83,0% fue $\geq 12,5\text{Gy}$. Teniendo en cuenta esto, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p\ 0,028$) entre ambos grupos, si bien es cierto que probablemente sean debidas al gran tamaño muestra puesto que en ambos grupos la mayoría de pacientes recibieron dosis $\geq 12,5\text{Gy}$.

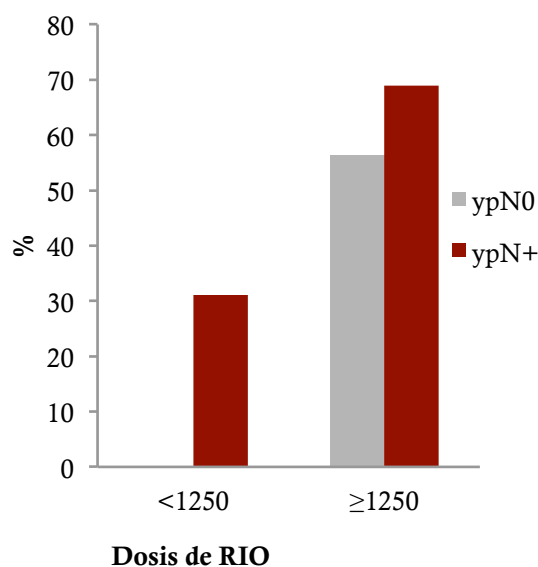


Gráfico 4.13. Comparación de la dosis de RIO entre grupos.

En cuanto a la energía empleada, ningún paciente de la serie superó la dosis de 12mEV, ni se utilizó un cono con diámetro superior a 6 cm, por tanto no se objetivaron diferencias entre ambos grupos.

4.1.3.3. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.

El 61,8% de los pacientes no sufrió ningún tipo de complicación en el postoperatorio, mientras que en 177 pacientes (38,2%) sucedió algún tipo de complicación intrahospitalaria. La incidencia de dehiscencia de anastomosis en toda la serie fue del 7,1%

en toda la serie.

Al analizarlas por grupos, los pacientes ypN0 tuvieron un 36,7% de complicaciones, los ypN+ 43,6%.

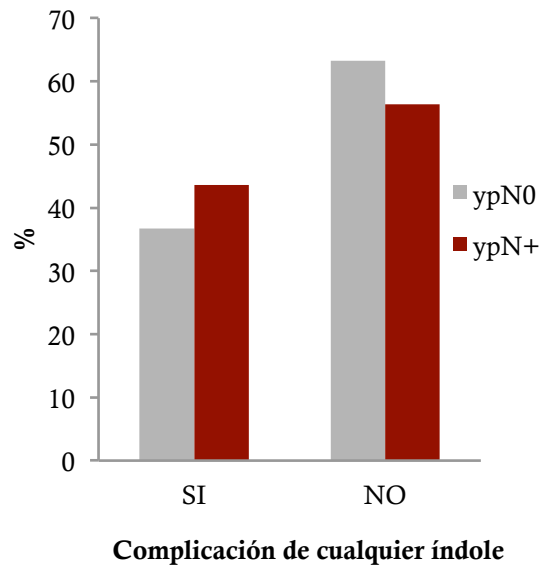


Gráfico 4.14. Existencia de algún tipo de complicación por grupo.

De los 177 pacientes que tuvieron algún tipo de complicación la mayoría (83%) fue una complicación directa derivada de la cirugía. En ambos grupos se distribuían de forma homogénea sin condicionar el pronóstico.

Las complicaciones más frecuentemente registradas fueron infección de la herida quirúrgica 12,3%, dehiscencia de anastomosis 7,1%, íleo paralítico en el 4,3%, hemorragia o hematoma 1,2% y el 0,6% colección intrabdominal, todas ellas distribuidas de forma homogénea en ambos grupos.

En cuanto al tratamiento de las complicaciones quirúrgicas sólo el 13,8 % precisó

tratamiento quirúrgico, sin objetivar diferencias significativas en ambos grupos .

Atendiendo a la estancia hospitalaria la media de días de fue de 14 días.

Tabla 4.3. Variables Quirúrgicas

| | | ypN0 | pN+ | Total | |
|--------------------------------|-----------------|------------|-----------|------------|--------------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | p |
| Técnica quirúrgica | Resto | 264 (69,7) | 71 (65,7) | 335 (68,8) | 0,438 |
| | APP | 115 (30,3) | 37 (34,3) | 152 (31,2) | |
| Laparoscopia | No | 276 (72,6) | 76 (70,4) | 352 (72,1) | 0,644 |
| | Si | 104 (27,4) | 32 (29,6) | 136 (27,9) | |
| EMT | No | 45 (11,8) | 11 (10,2) | 56 (11,5) | 0,634 |
| | Si | 335 (88,2) | 97 (89,8) | 432 (88,5) | |
| RIO | No | 79 (20,8) | 18 (16,7) | 97 (19,9) | 0,343 |
| | Si | 301 (79,2) | 90 (83,3) | 391 (80,1) | |
| Dosis RIO | <1250 | 86 (28,8) | 15 (17,0) | 101 (26,1) | 0,028 |
| | ≥1250 | 213 (71,2) | 73 (83,0) | 286 (73,9) | |
| Energía RIO 12 | <12 | 297 (100) | 88 (100) | 385 (100) | - |
| | ≥12 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Cono RIO | <6 | 298 (100) | 88 (100) | 386 (100) | - |
| | ≥6 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Complicación | No | 229 (63,3) | 57 (56,4) | 286 (61,8) | 0,247 |
| | Si | 133 (36,7) | 44 (43,6) | 177 (38,2) | |
| Complicación Quirúrgica | No | 253 (69,9) | 63 (62,4) | 316 (68,3) | 0,152 |
| | Si | 109 (30,1) | 38 (37,6) | 147 (31,7) | |

4.1.4. CARACTERÍSTICAS POSQUIRÚRGICAS.

4.1.4.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA Y RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA.

- **Estadificación Patológica:**

Atendiendo exclusivamente al estadio “T” anatomopatológico obtenido tras analizar la pieza quirúrgica post-neoadyuvancia (ypT) la distribución fue la siguiente: En toda la muestra se encontraron 59 pacientes (12%) con pRC, todos ellos fueron ypN0

ningún pacientes con pRC fue ypN+.

En el grupo ypN0 el 62,2% fueron ypT1,T2 y el 35,8% ypT3, T4; por otro lado en el grupo ypN+ el 24,1% se clasificaron como ypT1,T2 y el 75,9% como ypT3, T4, observándose una diferencia estadísticamente significativa (p 0,001) en la proporción de tumores en estadio ypT más avanzados en el grupo ypN+. Esto es debido a que los tumores radioresistentes (ypN+) suelen ser neoplasias más agresivas y avanzadas y por tanto también tienen un estadio T más avanzado.

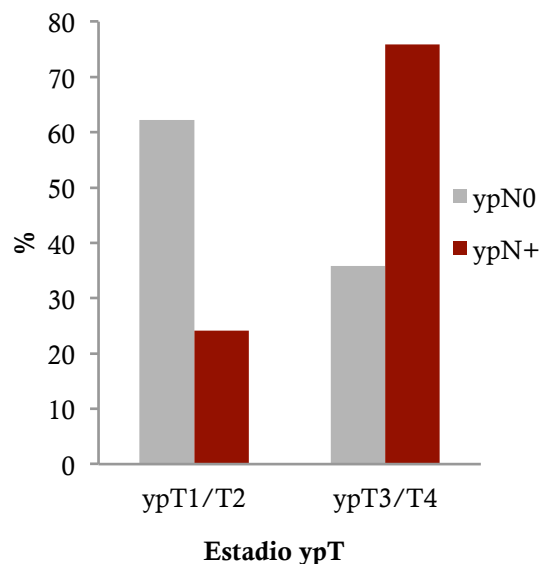


Gráfico 4.15. Estadificación T postoperatoria tras neoadyuvancia (ypT) por grupo.

- ***Descenso de estadificación “Downstaging T”***

La valoración del “downstating” tumoral, se distribuyó de la siguiente manera:

En el **grupo ypN0** se observó una respuesta favorable a la neoadyuvancia en el 71,4,1% de los pacientes: con un descenso de 1T en el 40,3%; con un descenso de 2T en el 15,5%; y en el 16,9% de 3T. Sin embargo en el 25,5% de los pacientes, el tumor no

respondió a la neoadyuvancia por lo que no hubo downstating; y en el 2,7% no sólo no hubo respuesta, sino que además hubo un empeoramiento respecto a la clasificación pretratamiento (cT) probablemente por infraestadificación de la misma.

En el **grupo ypN+** se observó una respuesta favorable a la neoadyuvancia en el 36,5 % de los pacientes, de éstos el 1,7% experimentó un descenso de 1T; el 4,8% tuvo una bajada de 2T; y ningún paciente bajó 3T. Sin embargo el 59,6% de los pacientes ypN+ se mostró quimio-radioresistente, es decir no hubo downstating; y además el 3,8% no sólo no respondió sino que empeoró respecto a la clasificación pretratamiento (cT) probablemente por una infraestadificación preoperatoria.

Se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,00) debido aquellos pacientes ypN+ por la misma razón que responden mal a la radioterapia para la esterilización ganglionar también lo hacen mal para el estadio tumoral. (Gráfico 1.16)

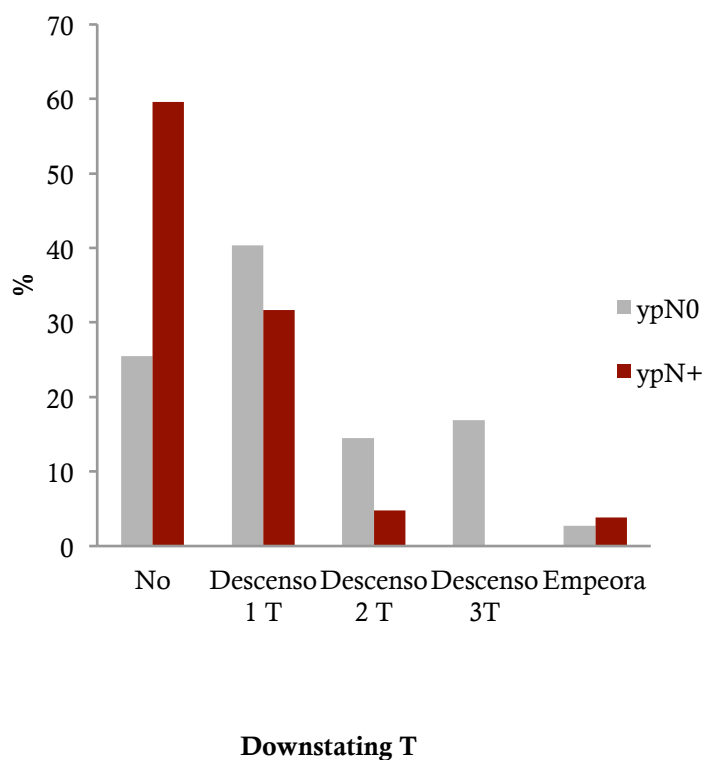


Gráfico 4.16. Downstating T entre ambos grupos.

• **Descenso de estadificación “Downstaging N”**

- En la valoración del “downstaging” ganglionar **partiendo desde el estadio clínico** (cN) se observó que de los 113 pacientes **cN0**, 102 pacientes (20,9%) resultaron ser ypN0, y 11 pacientes (2,25%) fueron ypN+ con lo cual estos pacientes probablemente fueron infraestadificados con las pruebas de imagen. De los 354 pacientes **cN+**, en 263 pacientes (53,8%) la AP los clasificó como ypN0 por lo que se asume que respondieron favorablemente a la QRT preoperatoria; y 91 pacientes (18,6%) siguieron siendo ypN+ por lo que se interpretó que fueron un grupo de pacientes con mala respuesta a la QRT. Por otra parte hubo 21 pacientes **cNx** y de éstos 15 (3%) fueron ypN0 y 6 pacientes (1,2%) fueron ypN+ (Figura 4.4).

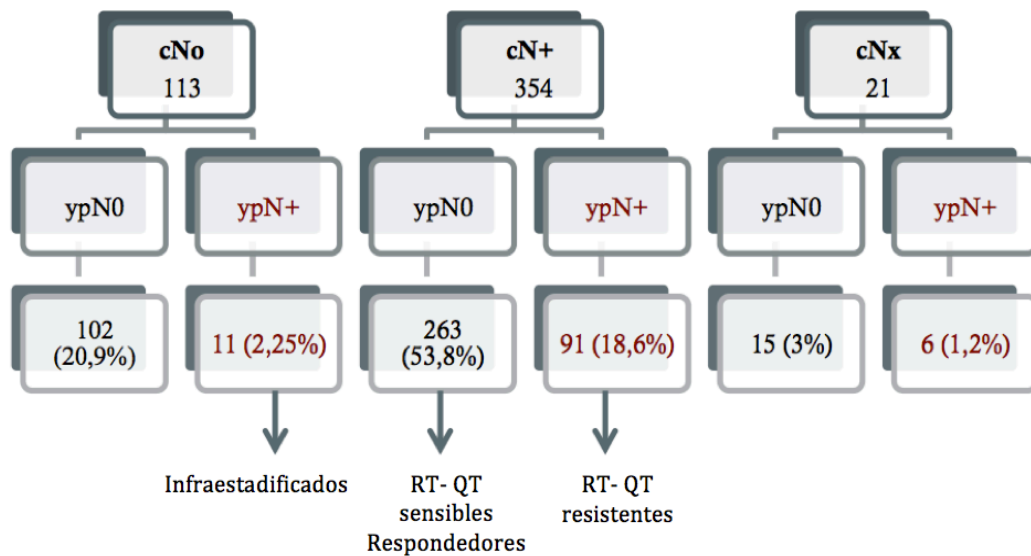


Figura 4.4. Downstating N partiendo del estadio cN.

- Si analizamos “downstaging” ganglionar **atendiendo al ypN** se observó que en el **grupo ypN0** el 28% no experimentó ningún tipo de descenso o mejoría en la clasificación ganglionar, de lo cual se deduce que previamente a la neoadyuvancia ya eran cN0; y el 72% de los pacientes ypN0 de los pacientes si tuvo algún grado de descenso en el estadio

ganglionar postneoadyuvancia, por lo que lógicamente previamente fueron cN+.

En cuanto al **grupo ypN+** el 89,2% de los pacientes no experimentó ningún grado de downstating ganglionar (no respondieron a la QRT). Además el 10,8% sufrió empeoramiento del mismo, bien pacientes que eran cN0 y que a pesar de la neoadyuvancia, la anatomía patológica reveló que eran pacientes ypN+ con lo cual estaban clínicamente infraestadificados; o bien pacientes que ya eran cN+ pero a pesar de la neoadyuvancia aumentó la carga ganglionar. Lógicamente se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0,00$) (Gráfico 4.17).

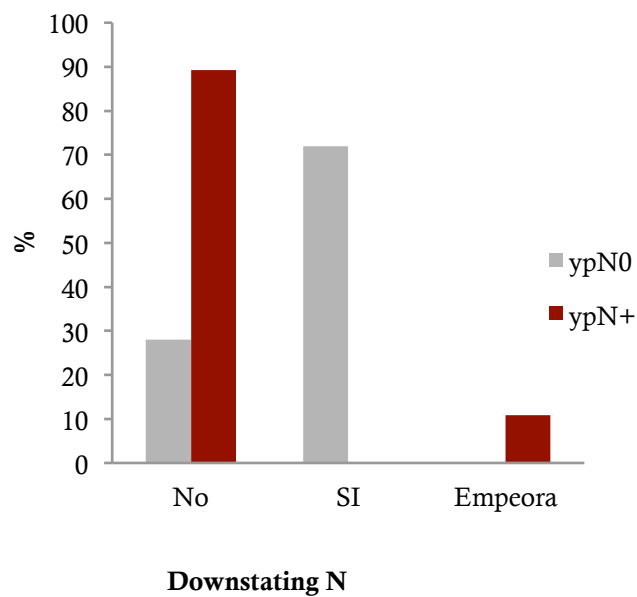


Gráfico 4.17. Downstating N entre ambos grupos.

- **Calidad del mesorrecto:**

Hay que reseñar que existen 74 pacientes con mesorrecto no valorables (15,1%) y que en el 37,6% de toda la serie de pacientes, es decir en 184 pacientes, se desconoce la calidad del mesorrecto esto es debido a que a que en el inicio de la serie el examen de la calidad del mesorrecto aún no estaba establecido como un criterio pronóstico ni de la

calidad quirúrgica. Teniendo en cuenta esto, el análisis de la calidad del mesorrecto en la pieza quirúrgica resultó ser en el 64,9% de los pacientes completo, en el 28,1 % casi completo y en el 6,9% incompleto (porcentajes válidos). Al analizar esta variable atendiendo a ambos grupos a estudio se objetivaron diferencias significativas: en los pacientes ypN0 el 69,9% obtuvieron un mesorrecto completo y el 30,1% casi completo o incompleto, mientras que en el grupo ypN+, el 52,3% tuvieron una buena calidad del mesorrecto y el 47,7% tuvieron un mesorrecto subóptimo ($p = 0,012$). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$) observándose una peor calidad del mesorrecto en los pacientes ypN+, probablemente debido a que de forma lógica, los pacientes ypN+ tienen tumores radioresistentes mas voluminosos y avanzados donde obtener piezas con una buena calidad del mesorrecto es más difícil (Gráfico 1.18).

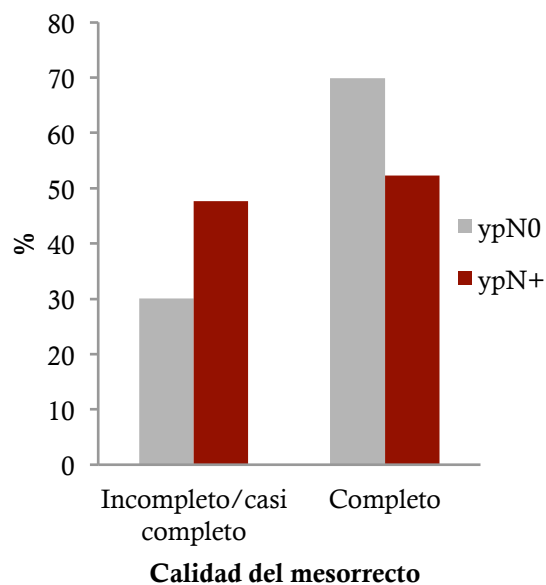


Gráfico 4.18. Calidad del mesorrecto según grupo grupo.

- ***Distancia al margen anal y margen distal de resección:***

La media de la distancia al margen anal del tumor fue de 30mm con una ds de 18mm. En el 99,2% de los pacientes se objetivó el margen distal de resección libre de

enfermedad y en el 0,8% se evidenció que estaba afectado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- ***Margen circunferencial radial:***

En el 98,4% de todos los pacientes el margen circunferencial radial era $>1\text{mm}$, mientras que se constató que estaba afecto ($<1\text{mm}$) en el 1,6% de todos los participantes del estudio. Al analizarlo por grupos, los pacientes ypN0 tuvieron un margen radial libre ($>1\text{mm}$) en el 99,2% y solo el 0,8% (3 pacientes) lo mostraron afecto. Mientras que en el grupo ypN+ el 95,3% de los pacientes lo tuvo libre y el 4,7% afecto (5 pacientes). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$) debido a que, aunque la diferencia absoluta de afectación del margen circunferencial radial entre ambos grupos es muy pequeña (3,9%), el tamaño de la muestra es lo suficientemente grande (478 pacientes) como para que una pequeña diferencia salga significativa, aunque en este caso sin relevancia clínica (Gráfico 1.19).

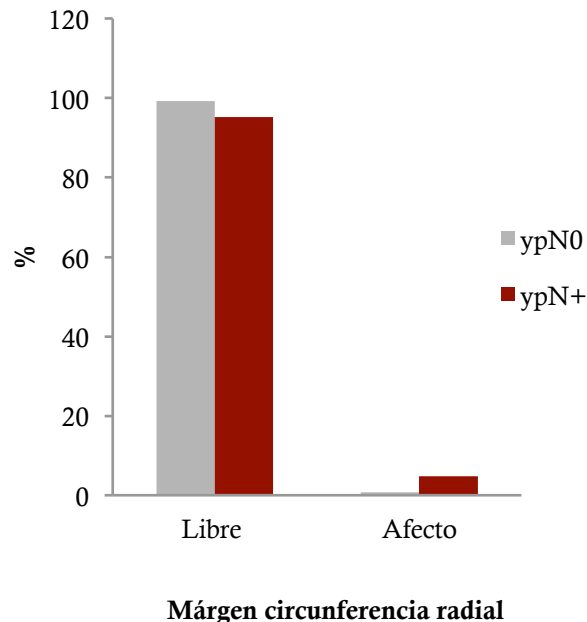


Gráfico 4.19. Estado del margen circunferencial grupo.

- ***Invasión perineural y linfovascular:***

La presencia de invasión perineural se constató en el 8,1% de los pacientes ypN0 y en el 48,7% de los ypN+. Por otro lado la presencia de invasión linfovascular se notificó en el 7,6% de los pacientes ypN0 y en el 54,5% de los ypN+ (Gráfico 4.20). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$) observándose una mayor tasa de invasión perineural y perivascular en los pacientes ypN+. Esto es debido a que los tumores radioresistentes (ypN+) suelen ser neoplasias biología tumoral agresiva por lo que tienen mayor presencia de invasión perineural y linfovascular.

Para el análisis estadístico posterior, hay que tener en cuenta que en estas dos variables hay un alto porcentaje de valores perdidos, ya que hay un 29,8% de pacientes de los que se desconoce la presencia de invasión linfovascular y un 30,6% de la perineural. Esto es debido a que inicialmente no se examinaba esta característica en la anatomía patológica en las piezas quirúrgicas.

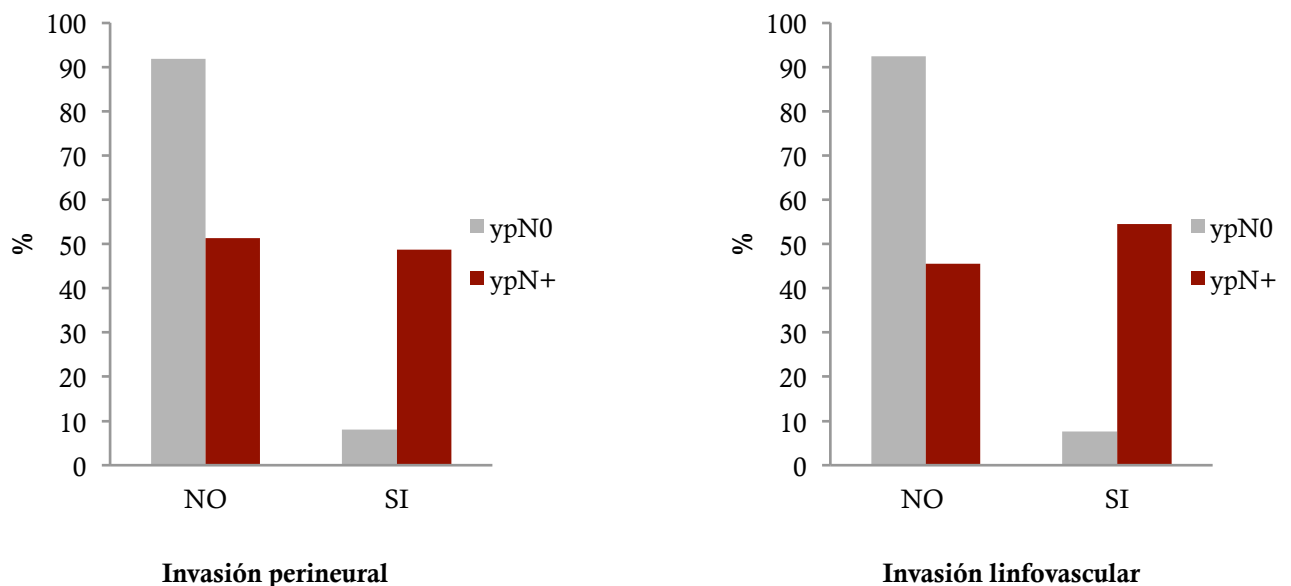


Gráfico 4.20. Invasión perineural y linfovascular según grupo a estudio

- **Análisis del grado de Regresión tumoral (TRG):**

El grado de regresión tumoral se evaluó según el sistema de clasificación de 5 niveles de Rödel. En el grupo ypN0 hubo un 57,8% de pacientes con TRG 3-4 y el 42,2% tuvo regresión TRG1-2. En contraposición en el grupo ypN+ el 16% experimentó una regresión TRG3-4 y el 84% TRG1-2, objetivándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), esto se explica por la radioresistencia de las poblaciones celulares tumorales de los pacientes ypN+ (Gráfico 4.21).

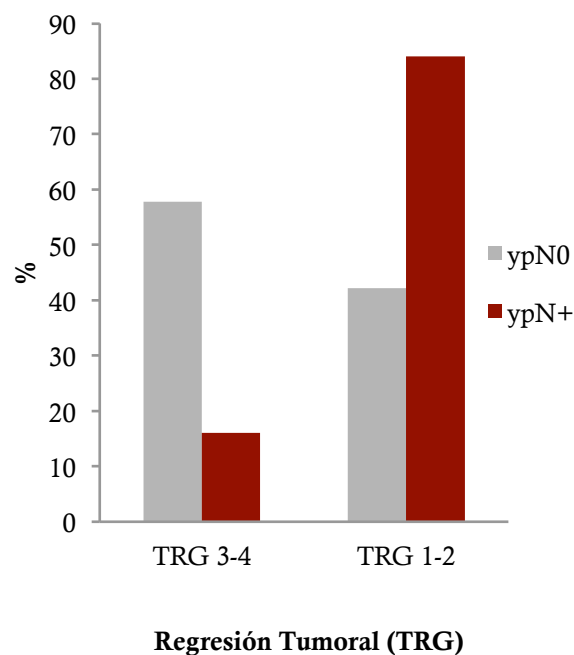


Gráfico 4.21. Grado de Regresión tumoral de Rödel por grupos.

4.1.4.2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

El 75,8% de los casos (370 pacientes) recibieron quimioterapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico. La mitad (51,4%) de los pacientes recibió FOLFOX, al 33,5% se les administró el esquema de la clínica Mayo (5FU 425 mg/m², LV 20 mg/m² en bolus IV, los días 1-5, repetido cada 21 días). En torno al 6,6% de los participantes recibieron

XELOX, el 6% XELODA, y el 3% FOLFIRI. La media de ciclos de QT adyuvante administrados fue de 4, con un rango amplio entre 1–10 en función de la tolerancia y la toxicidad experimentada por el paciente. La distribución por grupos reveló diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p < 0,01$), aunque es cierto que en ambos grupos la mayoría de paciente recibió QT adyuvante, se observa que en los ypN0 el 26,8% no la recibió y en el grupo ypN+ sólo el 14,8%, debido a que es lógico pensar que si en algún paciente se decide no administrarla será en el grupo de aquellos radiosensibles que han esterilizado los ganglios (ypN0).

En el 24,2% de los pacientes (119 casos) de la serie completa, no se administró la adyuvancia por diversos motivos: comorbilidad severa, edad avanzada del paciente, negativa del paciente o criterio individualizado: decisión adoptada de forma conjunta en el comité multidisciplinar de tumores junto con el especialista en oncología responsable del paciente (Gráfico 4.22).

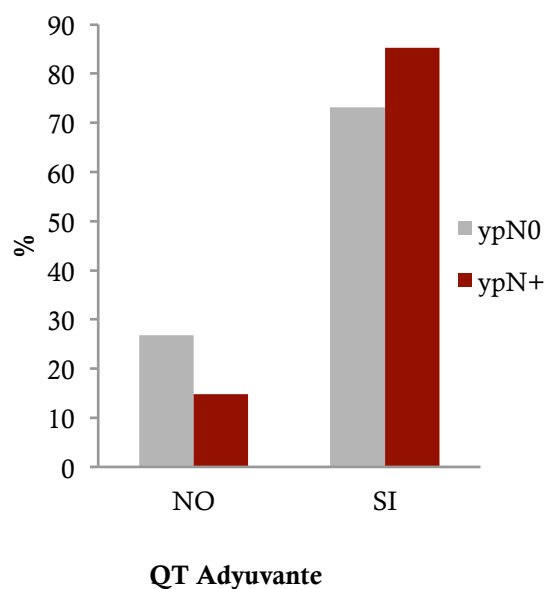


Gráfico 4.22. Administración de QT adyuvante según grupos.

Tabla 4.4. Variables postquirúrgicas

| | | ypN0 | ypN+ | Total | |
|------------------------|---|---|--|---|--------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | p |
| ypT | ypT1/T2 ypT3/T4 | 206 (62,2) 115 (35,8) | 26 (24,1) 82 (75,9) | 232 (54,1) 197 (45,9) | <0,001 |
| Nº Ganglios aislados | <12 ≥12 | 270 (78,0) 76 (22,0) | 64 (61,5) 40 (38,5) | 334 (74,2) 116 (25,8) | <0,001 |
| Downstaging N | No Si Empeoramiento | 102 (28,0) 262 (72) 0 (0) | 91 (89,2) 0 (0) 11 (10,8) | 193(41,2) 262 (56,2) 11(2,4) | <0,001 |
| Downstaging T | No Descenso 1 T Descenso 2 T Descenso 3 T Empeoramiento | 95 (25,5) 150 (40,3) 54 (14,5) 63 (16,9) 10 (2,7) | 62 (59,6) 33 (31,7) 5 (4,8) 0 (0) 4 (3,8) | 157 (33,0) 183 (38,4) 59 (12,4) 63 (13,2) 14 (2,9) | <0,001 |
| Calidad Mesorrecto | Incompleto + casi completo Completo | 50 (30,1) 116 (69,9) | 31 (47,7) 34 (52,3) | 81 (35,1) 150 (64,9) | 0,012 |
| Tipo de resección | R1 R0 | 3 (0,8) 377 (99,2) | 5 (4,6) 103 (95,4) | 8 (1,6) 480 (98,4) | 0,015 |
| TRG | 3-4 1-2 | 218 (57,8) 159 (42,2) | 17 (16) 89 (84) | 235 (48,7) 248 (51,3) | <0,001 |
| MRC | Libre Afecto | 376 (99,2) 3 (0,8) | 102 (95,3) 5 (4,7) | 478 (98,4) 8 (1,6) | 0,015 |
| Invasión perineural | No Si | 238 (91,9) 21 (8,1) | 40 (51,3) 38 (48,7) | 278 (82,5) 59 (17,5) | <0,001 |
| Invasión linfovascular | No Si | 244 (92,4) 20 (7,6) | 35 (45,5) 42 (54,5) | 279 (81,8) 62 (18,2) | <0,001 |
| QT Adyuvante | No Si | 102 (26,8) 278 (73,2) | 16 (14,8) 92 (85,2) | 118 (24,2) 370 (75,8) | 0,010 |
| Tipo QT adyuvante | Mayo Folfox Xeloda Folfiri Xelox Otros | 99 (26,3) 141 (37,4) 17 (4,5) 1 (0,3) 15 (4,0) 8 (2,1) | 25 (23,4) 49 (45,8) 5 (4,7) 0 (0,0) 9 (8,4) 4 (3,7) | 124 (25,6) 190 (39,3) 22 (4,5) 1 (0,2) 24 (2,9) 12 (2,5) | <0,001 |

4.1.5. CARACTERÍSTICAS DE LA PROGRESIÓN ONCOLÓGICA.

Con una mediana de seguimiento de 7 años (P_{25} 48 meses – P_{75} 134,8 meses) se produjeron en la serie los siguientes eventos:

❖ Supervivencia Global (SG):

Se produjeron un total de 182 fallecimientos, obteniendo una SG de toda la serie del 62%.

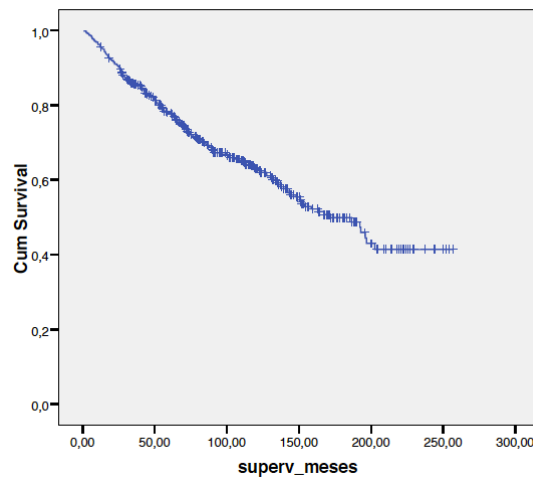


Figura 4.5 Curva de Kaplan - Meier para la Supervivencia Global

En el grupo ypN0 hubo 135 éxitos (36,2%) y en ypN+ fallecieron 47 pacientes (44,3%). (p 0,016) (Gráfico 4.23).

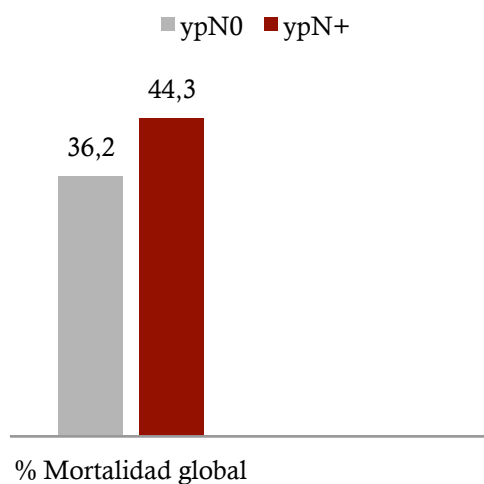


Gráfico 4.23. Comparación de la mortalidad según grupos.

❖ Supervivencia libre de recidiva (SLE):

Se diagnosticaron 131 recidivas de cualquier tipo, obteniendo una SLE de toda la serie del 72,7%.

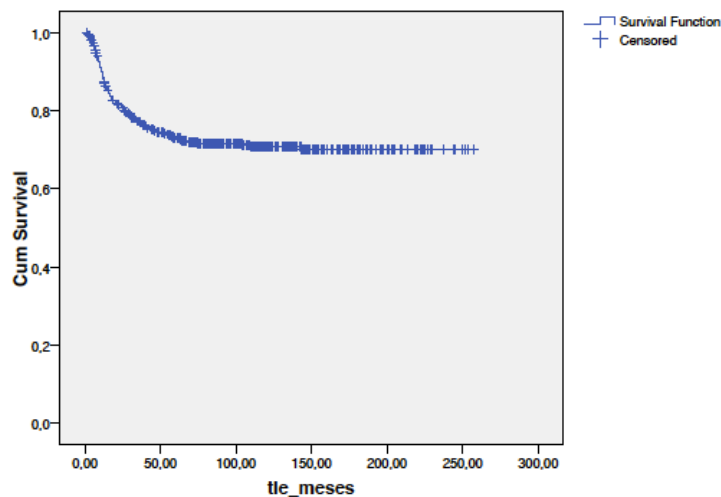


Figura 4.6 Curva de Kaplan - Meier para la Supervivencia libre de enfermedad

En el grupo ypN0 hubo 82 recidivas (22%) y en ypN+ 49 pacientes (46,2%) tuvieron algún tipo de recidiva. ($p < 0,000$) (Gráfico 4.24).

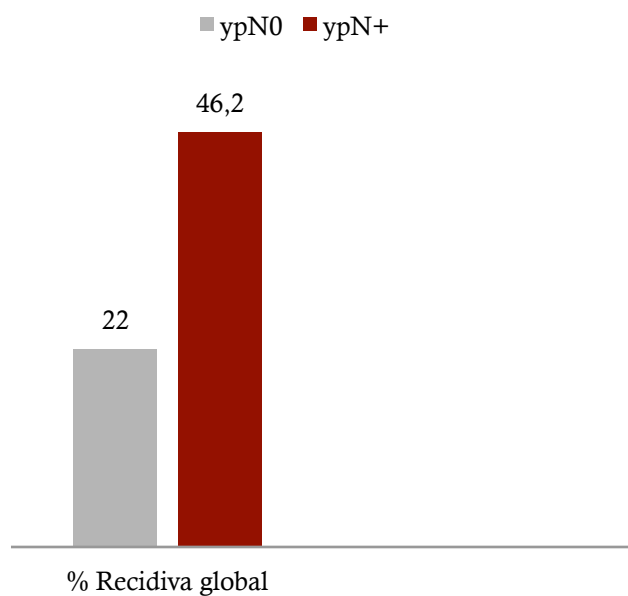


Gráfico 4.24. Comparación de la recidiva general según grupos.

Si se analizan las recidiva atendiendo a la ubicación los resultados fueron los siguientes (Gráfico 4.25):

- **Recidiva sistémica (sólo metástasis):** se observaron en 90 pacientes; 58 (15,5%) en el grupo ypN0 y en 32 pacientes (30,2%) ypN+.

- **Recidiva Local (exclusivamente local):** se constató en 16 pacientes; 9 (2,4%) en el grupo ypN0 y en 7 pacientes (6,6%) ypN+.

- **Recidiva Mixta (local+ sistémica):** se objetivo en 25 pacientes; 15 (4%) en el grupo ypN0 y en 10 pacientes (9,4%) ypN+.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,001), hallándose más porcentaje de recidivas de cualquier tipo en el grupo ypN+.

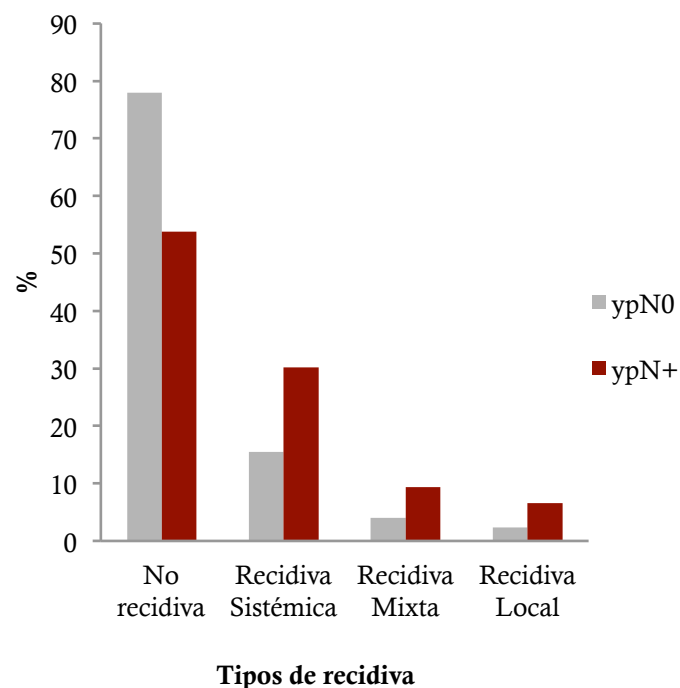


Gráfico 4.25. Comparación de los tipos de recidiva según grupos.

❖ **Supervivencia libre de recidiva local (SLRL):**

Se notificaron un total de 41 recidivas locales (ya sea únicamente RL o local asociado a metástasis), obteniendo una SLRL del 91,4%.

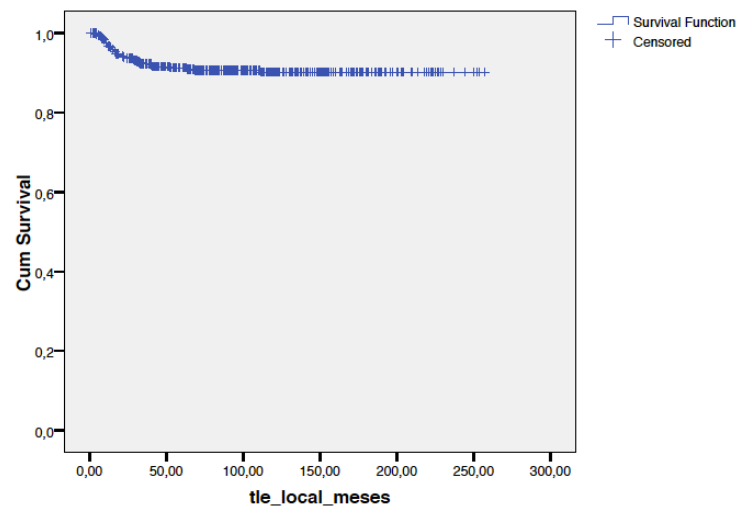


Figura 4.7 Curva de Kaplan - Meier para la Supervivencia libre de recidiva local

En el grupo ypN0 hubo 24 recidivas locales (6,4%) y en ypN+ 17 pacientes (16%) tuvieron algún tipo de RL(p 0,000) (Gráfico 4.26).

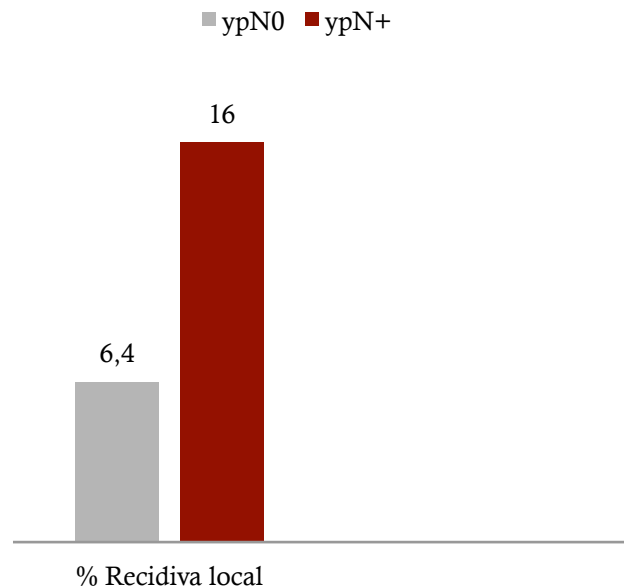


Gráfico 4.26. Comparación de la recidiva local según grupos ypN0 vs ypN+.

Atendiendo a la localización de la recidiva según la clasificación MSKCC, los resultados fueron los siguientes (Gráfico 4.27):

- **Recidiva anterior:** Se produjeron 3 (0,8%) entre los pacientes ypN0 y 0 (0%) en los pacientes ypN+.

- **Recidiva central:** Se diagnosticaron 11 (2,9%) entre los pacientes ypN0 y 3 (2,9%) en los pacientes ypN+.

- **Recidiva lateral:** Se produjo 1 (0,3%) entre los pacientes ypN0 y 5 (4,8%) en los pacientes ypN+.

- **Recidiva posterior:** Se detectaron 9 (2,4%) entre los pacientes ypN0 y 8 (7,6%) en los pacientes ypN+.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,00$), debido a que el número total de recidivas locales, independientemente de su ubicación, es mayor en el grupo ypN+.

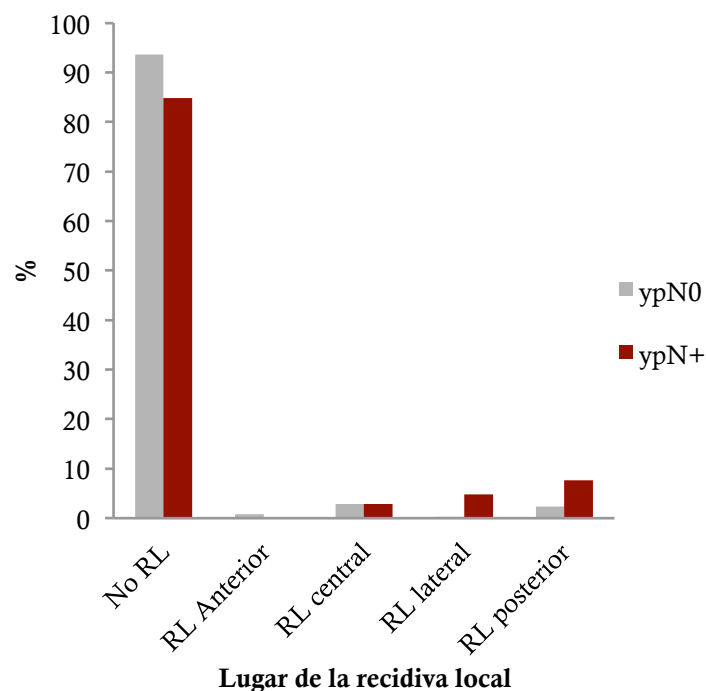


Gráfico 4.27. Clasificación MSKCC de la recidiva local según grupo.

4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Tal y como ya se explicó previamente, para el análisis inferencial se han excluido 10 pacientes: uno cuyo estadio ganglionar patológico es desconocido (ypNx) y a 9 pacientes que fallecen en el postoperatorio inmediato o temprano y que por tanto no son relevantes para el análisis de supervivencia. Dentro del grupo ypN+ se excluyen 2 pacientes cuyo éxito se justificó uno por dehiscencia de la anastomosis y otro por complicaciones médicas. En el grupo ypN0 fallecieron 7 pacientes en el postoperatorio inmediato, de ellos 5 pacientes fallecen por complicaciones relacionadas con la cirugía y dos debido a causas médicas. Así pues excluidos dichos pacientes los grupos se analizan como se indica a continuación:

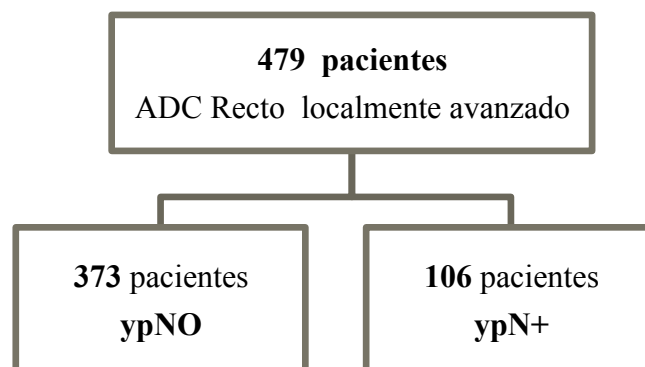


Figura 4.8. Muestra con la que se realizó el análisis univariante, una vez eliminados los 8 pacientes con éxito en postoperatorio inmediato.

En el análisis inferencial de los posibles factores predictivos pronóstico de la supervivencia y recidiva se incluyeron en el modelo de regresión logística aquellas variables demográficas, clínicas y terapéuticas que pudieran tener una influencia en la misma.

Las variables estudiadas fueron:

- **Edad** de los pacientes (<65 *versus* ≥65).

- **Riesgo anestésico ASA** (ASA 1-2 *versus* ASA3-4).
- **Localización del tumor** medido por la altura del mismo (recto inferior respecto a recto medio y superior).
- **Toxicidad a la radioterapia neoadyuvante** (ausencia *versus* presencia).
- **Técnica quirúrgicas** (realización de una amputación abdomino perineal respecto al resto de técnicas quirúrgicas conservadoras de esfínter.).
- **Radioterapia intraoperatoria** (aplicación de IOERT *versus* no aplicación)..
- La aparición o no de **complicaciones postoperatorias**.
- **Tipo de resección** (R0 *versus* R1).
- **Calidad de la resección mesorrectal** (aislamiento de un mesorrecto completo *versus* incompleto o casi completo).
- **Margen radial circunferencial** afecto o próximo (<1mm) comparado con el margen libre(\geq 1mm).
- **Regresión tumoral** tras tratamiento neoadyuvante (TRG): buena respuesta (TRG 3-4) *versus* mala respuesta al tratamiento (TRG0-2).
- **Invasión perineural** (ausencia *vs* presencia).
- **Invasión vascular** (ausencia *vs* presencia)..
- Administración o no de **tratamiento adyuvante** con quimioterapia.
- **Estadio tumoral patológico (ypT)**: ypT1-2 *versus* ypT3-4.
- **Estadio ganglionar patológico (ypN)**: aislamiento de adenopatías positivas en el análisis anatomopatológico comparado con la ausencia de adenopatías tumorales: yp N0 *versus* ypN+.
- **Nº total de ganglios aislados analizados**: Número total de ganglios linfáticos recogidos en la pieza quirúrgica confirmados por histología: <12 ganglios *versus* \geq 12 ganglios.
- **Nº total de ganglios positivos (patológicos)**: Número total de ganglios linfáticos con presencia de células metastásicas confirmadas por histología: 0-2 ganglios *versus* > 3-4 ganglios.
- **Cociente de ganglios positivos aislados (CGL)**: Cociente resultante de dividir el número total de ganglios linfáticos patológicos entre el número total de ganglios linfáticos

recogidos. Mediante el estudio estadístico del Índice de Youden y el análisis de la curva ROC se calcularon los valores de corte de CGL con impacto pronóstico en cada uno de los eventos a estudios. El índice de Youden es a menudo utilizado conjuntamente con una curva ROC. Este índice está definido para todos los puntos de una curva ROC, y el valor máximo del índice puede ser utilizado como criterio para seleccionar el valor de corte óptimo cuándo una prueba de diagnóstico se expresa en un valor numérico más que un resultado dicotómico.

Así pues para la supervivencia global se obtuvo un valor de 28,51% con una sensibilidad de 20% y una especificidad de 92%; para la recidiva global se obtuvo un valor de 16,66% con una sensibilidad de 33% y una especificidad de 89% y para la supervivencia libre de recurrencia local se obtuvo un valor de 25% con una sensibilidad de 36% y una especificidad de 88%. A partir de estos valores se estableció el punto de corte, a partir del cual hay un cambio significativo en la supervivencia y pronóstico en los pacientes. Así pues para la SG se comparó $CGL < 0,28$ vs $\geq 0,28$; para la SLE se comparó $CGL < 0,16$ vs $\geq 0,16$ y para la SLRL se comparó $CGL < 0,25$ vs $\geq 0,25$.

Las curvas de Kaplan- Meier para los cocientes de ganglios linfáticos se muestran en el Anexo 1.

4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE TODOS LOS FACTORES PRONÓSTICO

Con el objetivo de analizar los tres eventos de supervivencia (resultados) para la variable principal a estudio de la tesis doctoral (estadio ypN), es necesario estudiar también, si el resto de variables pueden también pueden influir en la supervivencia.

❖ Supervivencia Global (SG):

La tabla 4.5 resume el análisis univariante para la supervivencia global en función de las principales variables con influencia en la misma.

Las variables que influyeron de forma significativa en la supervivencia global en el análisis univariante fueron: la edad, el riesgo anestésico, la altura del tumor (en tercio inferior), la técnica quirúrgica, el abordaje laparoscópico, la existencia de complicaciones, el tipo de resección R0vsR1, la calidad del mesorrecto, el margen circunferencial radial, el grado de regresión tumoral, el estadio ypT, el estadio ypN (objetivo de la tesis), el número total de ganglios positivos, el porcentaje de ganglios afecto, el cociente de ganglios positivos $\geq 0,28$, el cociente de ganglios positivos $\geq 0,5$, la existencia de invasión perineural y perivascular y la administración de quimioterapia adyuvante (Tabla 4.5).

La edad <65 se comportó como factor protector de supervivencia global, mejorando la supervivencia hasta en casi 5 veces (HR0,48 [0,36-0,66]). El abordaje laparoscópico también se comportó como factor protector de supervivencia global, mejorando la supervivencia hasta en casi 4 veces (HR0,38 [0,23-0,64]).

El resto de variables significativas en el análisis univariante se comportaron como factores de riesgo de supervivencia global: ASA 3-4 (HR 2,11 [1,15-3,88]); la localización en tercio inferior del recto (HR 1,49 [1,10-2,04]); la realización de una APP (HR 1,75 [1,30-2,35]); la existencia de complicaciones (HR 1,79 [1,31-2,44]); la realización de una resección R1 (HR 5,13 [2,39-11]); la presencia de una mala calidad del mesorrecto

(Incompleto + casi completo) (HR 1,81[1,08-3,01]); el margen radial circunferencial <1mm (HR 7,12[3,30-15,38]); la ausencia o mala regresión tumoral (TRG 1.2) (HR 1,55[1,15-2,09]); el estadio tumoral T avanzado ypT3/T4 (HR 1,52[1,12-2,07]); la presencia de adenopatías patológicas tras neoadyuvancia ypN+ (HR 1,51[1,08-2,10]); la presencia de 3 o más ganglios positivos (HR 2,48[1,61-3,82]); la afectación del 50% o mas de los ganglios aislados (HR 1,91[1,16-3,17]); el cociente de ganglios positivos $\geq 0,28$ (HR 2,11[1,42-3,14]); la presencia de invasión perineural (HR 2,57[1,69-3,89]); la presencia de invasión perivascular (HR 1,88[1,22-2,91]) y la ausencia de administración de QT adyuvante (HR 2,08[1,54-2,82]).

| Tabla 4.5. Análisis mediante test de log-rank y regresión de Cox invariante de la supervivencia global en función de los principales factores pronóstico | | | | | | |
|--|----------------------------|-----|--------|-------|-------|--------|
| | | | Exitus | IC | | |
| Variable | | n | HR | Inf | Sup | p |
| Prequirúrgicas | | | | | | |
| Edad | <65 | 220 | 0,48 | 0,36 | 0,66 | <0,001 |
| | ≥65 | 260 | 1 | | | |
| ASA | 1-2 | 186 | 1 | | | |
| | 3-4 | 45 | 2,11 | 1,15 | 3,88 | 0,016 |
| Altura Tumor | Inferior | 174 | 1,49 | 1,10 | 2,04 | 0,010 |
| | Medio | 251 | 1 | | | |
| | Superior | 55 | 1,12 | 0,68 | 1,82 | 0,646 |
| Toxicidad RT neoady | No | 87 | 1 | | | |
| | Si | 380 | 0,92 | 0,63 | 1,33 | 0,648 |
| Onirúrgicas | | | | | | |
| Técnica quirúrgica | Preservadora de esfínter | 329 | 1 | | | |
| | AAP | 145 | 1,75 | 1,30 | 2,35 | <0,001 |
| Laparoscopia | No | 352 | 1 | | | |
| | Si | 135 | 0,38 | 0,23 | 0,644 | <0,001 |
| EMT | No | 55 | 1,05 | 0,66 | 1,68 | 0,80 |
| | Si | 425 | 1 | | | |
| RIO | No | 94 | 0,97 | 0,65 | 1,44 | 0,868 |
| | Si | 386 | 1 | | | |
| Resección R0vsR1 | No | 9 | 5,13 | 2,39 | 11,00 | <0,001 |
| | Si | 471 | 1 | | | |
| Complicación | No | 286 | 1 | | | |
| | Si | 169 | 1,79 | 1,311 | 2,442 | <0,001 |
| Postquirúrgicas | | | | | | |
| Calidad Mesorrecto | Incompleto + casi completo | 79 | 1,81 | 1,08 | 3,01 | 0,023 |
| | Completo | 148 | 1 | | | |
| MRC | Libre | 470 | 1 | | | |
| | Afecto | 8 | 7,12 | 3,30 | 15,38 | <0,001 |
| TRG | 3-4 | 232 | 1 | | | |
| | 1-2 | 243 | 1,55 | 1,15 | 2,09 | 0,004 |
| ypT | ypT1/T2 | 227 | 1 | | | |
| | ypT3/T4 | 194 | 1,52 | 1,12 | 2,07 | 0,007 |
| ypN | ypN0 | 373 | 1 | | | |
| | ypN+ | 106 | 1,51 | 1,08 | 2,10 | 0,016 |
| Nº ganglios aislados | <12 | 328 | 0,79 | 0,519 | 1,22 | 0,295 |
| | ≥12 | 113 | 1 | | | |
| Nº Ganglios + | 0-2 | 438 | 1 | | | |
| | ≥3 | 40 | 2,48 | 1,61 | 3,82 | <0,001 |
| Cociente ganglios + 28% | <0,28 | 382 | 1 | | | |
| | ≥0,28 | 53 | 2,11 | 1,42 | 3,14 | <0,001 |
| Cociente ganglios + 50% | <50% | 406 | 1 | | | |
| | ≥50% | 29 | 1,91 | 1,16 | 3,17 | 0,012 |
| Inv. Perineural | No | 275 | 1 | | | |
| | Si | 58 | 2,57 | 1,69 | 3,89 | <0,001 |
| Inv. Linfovacular | No | 276 | 1 | | | |
| | Si | 61 | 1,88 | 1,22 | 2,91 | 0,004 |
| QT Adyuvante | No | 110 | 2,08 | 1,54 | 2,82 | <0,001 |
| | Si | 370 | 1 | | | |

❖ Supervivencia libre de enfermedad (SLE):

La tabla 4.6 resume el análisis univariante para la recidiva global en función de las principales variables con influencia en la misma.

Las variables que influyeron de forma significativa en la recidiva global en el análisis univariante fueron: la técnica quirúrgica, la existencia de complicaciones, el tipo de resección R0vsR1, el margen circunferencial radial, el grado de regresión tumoral, el estadio ypT, el estadio ypN (objetivo de la tesis), el número total de ganglios positivos, el porcentaje de ganglios afecto, el cociente de ganglios positivos $\geq 0,5$, el cociente de ganglios positivos $\geq 0,16$ y la existencia de invasión perineural y perivascular (Tabla 4.6).

Todas estas variables significativas se comportaron como factores de riesgo de recidiva global: la realización de una APP (HR 1,48 [1,04-2,10]); la aparición de alguna complicación (HR 1,61 [1,13-2,29]); la realización de una resección R1 (HR 4,35 [1,91-9,98]); el margen radial circunferencial $<1\text{mm}$ (HR 5,72 [2,51-13,01]); la ausencia o escasa regresión tumoral (TRG 1,2) (HR 2,66 [1,83-3,89]); el estadio tumoral T avanzado ypT3/T4 (HR 2,29 [1,59-3,31]); la presencia de adenopatías patológicas tras neoadyuvancia ypN+ (HR 2,46 [1,73-3,51]), la presencia de 3 o más ganglios positivos (HR 3,27 [2,08-5,14]); la afectación del 50% o mas de los ganglios aislados (HR 2,35 [1,37-4,05]); el cociente de ganglios positivos $\geq 0,16$ (HR 3,06 [2,07-4,51]) la presencia de invasión perineural (HR 2,95 [1,91-4,54]) y la presencia de invasión perivascular (HR 2,73[1,78-4,19]).

No hubo ninguna variable que se comportara como factor protector de recidiva global de forma estadísticamente significativa.

| Tabla 4.6. Análisis mediante test de log-rank y regresión de Cox invariante de la recidiva global en función de los principales factores pronóstico | | | | | | |
|---|----------------------------|-----|-----------|-------|-------|------------------|
| | | | R. Global | IC | | |
| Variable | | n | HR | Inf | Sup | p |
| Prequirúrgicas | | | | | | |
| Edad | <65 | 220 | 1,15 | 0,82 | 1,62 | 0,412 |
| | ≥65 | 260 | 1 | | | |
| ASA | 1-2 | 186 | 1 | | | |
| | 3-4 | 45 | 1,19 | 0,63 | 2,24 | 0,600 |
| Altura tumor | Inferior | 174 | 1,19 | 0,82 | 1,71 | 0,353 |
| | Medio | 251 | 1 | | | |
| | Superior | 55 | 1,16 | 0,67 | 2,01 | 0,582 |
| Toxicidad RT neoady | No | 87 | 1 | | | |
| | Si | 380 | 0,77 | 0,51 | 1,17 | 0,221 |
| Onirúrgicas | | | | | | |
| Técnica quirúrgica | Preservadora de esfínter | 329 | 1 | | | |
| | AAP | 149 | 1,48 | 1,04 | 2,10 | 0,031 |
| Laparoscopia | No | 345 | 1 | | | |
| | Si | 135 | 0,77 | 0,51 | 1,16 | 0,216 |
| EMT | No | 55 | 0,99 | 0,547 | 1,55 | 0,762 |
| | Si | 425 | 1 | | | |
| RIO | No | 94 | 0,79 | 0,49 | 1,25 | 0,313 |
| | Si | 386 | 1 | | | |
| Resección R0vsR1 | No | 9 | 4,35 | 1,91 | 9,89 | <0,001 |
| | Si | 471 | 1 | | | |
| Complicación | No | 286 | 1 | | | |
| | Si | 169 | 1,61 | 1,13 | 2,29 | 0,009 |
| Postquirúrgicas | | | | | | |
| Calidad del Mesorrecto | Incompleto + casi completo | 79 | 1,60 | 0,93 | 2,73 | 0,088 |
| | Completo | 148 | 1 | | | |
| MRC | Libre | 470 | 1 | | | |
| | Afecto | 8 | 5,72 | 2,51 | 13,05 | <0,001 |
| TRG | 3-4 | 232 | 1 | | | |
| | 1-2 | 243 | 2,66 | 1,83 | 3,89 | <0,001 |
| ypT | ypT1/T2 | 227 | 1 | | | |
| | ypT3/T4 | 194 | 2,29 | 1,59 | 3,31 | <0,001 |
| ypN | ypN0 | 373 | 1 | | | |
| | ypN+ | 106 | 2,46 | 1,73 | 3,51 | <0,001 |
| Nº ganglios aislados | <12 | 328 | 1,09 | 0,72 | 1,64 | 0,679 |
| | ≥12 | 113 | 1 | | | |
| Nº Ganglios + | 0-2 | 438 | 1 | | | |
| | ≥3 | 40 | 3,27 | 2,08 | 5,14 | <0,001 |
| Cociente ganglios + 16% | <0,16 | 362 | 1 | | | |
| | ≥16 | 73 | 3,061 | 2,07 | 4,51 | <0,001 |
| Cociente ganglios + 50% | <50% | 406 | 1 | | | |
| | ≥50% | 29 | 2,35 | 1,37 | 4,05 | 0,002 |
| Inv. Perineural | No | 275 | 1 | | | |
| | Si | 58 | 2,95 | 1,91 | 4,54 | <0,001 |
| Inv. Linfovacular | No | 276 | 1 | | | |
| | Si | 61 | 2,73 | 1,78 | 4,19 | <0,001 |
| QT Adyuvante | No | 110 | 1,26 | 0,85 | 1,87 | 0,252 |
| | Si | 370 | 1 | | | |

❖ Supervivencia libre de recidiva local (SLRL).

La tabla 4.7 resume el análisis univariante para la recidiva local en función de las principales variables con influencia en la misma.

Las variables que influyeron de forma significativa en la recidiva local en el análisis univariante fueron: el riesgo anestésico, la toxicidad a la radioterapia neoadyuvante, la técnica quirúrgica, la presencia de complicaciones, el tipo de resección R0vsR1, el margen circunferencial radial, el grado de regresión tumoral, el estadio ypN (objetivo de la tesis), el número total de ganglios positivos, el porcentaje de ganglios afecto, el cociente de ganglios positivos $\geq 0,5$, el cociente de ganglios positivos $\geq 0,25$, y la existencia de invasión perineural y linfovascular .(Tabla 4.5).

La toxicidad a la radioterapia preoperatoria se comportó como factor protector de recidiva local, mejorando la supervivencia libre de recidiva local hasta en casi 4 veces (HR0,41 [0,21-0,78]).

El resto de variables significativas en el análisis univariante se comportaron como factores de riesgo de recidiva local: ASA 3-4 (HR 2,76 [1,00-7,61]); la realización de una APP (HR 2,39 [1,28-4,44]); la aparición de alguna complicación (HR 2,15 [1,164-3,40]); la realización de una resección R1 (HR 9,72 [3,45-27,41]); el margen radial circunferencial $<1\text{mm}$ (HR 7,69 [2,35-25,12]); la ausencia o mala regresión tumoral (TRG 1y 2) (HR 3,16 [1,55-6,45]); la presencia de adenopatías patológicas tras neoadyuvancia ypN+ (HR 2,71 [1,46-5,06]); la presencia de 3 o más ganglios positivos (HR 2,66 [1,18-6,02]); la afectación del 50% o mas de los ganglios aislados (HR 3,00[1,25-7,21]); el cociente de ganglios positivos $\geq 0,25$ (HR 4,13 [2,09-8,17]);la presencia de invasión perineural (HR 2,47[1,21-5,02]); y la presencia de invasión perivascular (HR 2,36[1,16-4,83]).

| Tabla 4.7. Análisis mediante test de log-rank y regresión de Cox invariante de la recidiva local en función de los principales factores pronóstico | | | | | | |
|--|----------------------------|-----|----------|------|-------|------------------|
| | | | R. Local | IC | | |
| Variables | | n | HR | Inf | Sup | p |
| Prequirúrgicas | | | | | | |
| Edad | <65 | 220 | 1,03 | 0,56 | 1,88 | 0,931 |
| | ≥65 | 260 | 1 | | | |
| ASA | 1-2 | 186 | 1 | | | |
| | 3-4 | 45 | 2,76 | 1,00 | 7,61 | 0,049 |
| Altura tumor | Inferior | 174 | 1,23 | 0,65 | 2,35 | 0,511 |
| | Medio | 251 | 1 | | | |
| | Superior | 55 | 0,89 | 0,30 | 2,61 | 0,841 |
| Toxicidad RT neoady | No | 87 | 1 | | | |
| | Si | 380 | 0,41 | 0,21 | 0,78 | 0,007 |
| Quirúrgicas | | | | | | |
| Técnica quirúrgica | Preservadora de esfínter | 329 | 1 | | | |
| | AAP | 149 | 2,39 | 1,28 | 4,44 | 0,006 |
| Laparoscopia | No | 345 | 1 | | | |
| | Si | 135 | 0,51 | 0,22 | 1,16 | 0,112 |
| EMT | No | 55 | 1,22 | 0,43 | 3,42 | 0,704 |
| | Si | 425 | 1 | | | |
| RIO | No | 94 | 0,97 | 0,45 | 2,10 | 0,937 |
| | Si | 386 | 1 | | | |
| Resección R0vsR1 | No | 9 | 9,72 | 3,45 | 27,41 | <0,001 |
| | Si | 471 | 1 | | | |
| Complicación | No | 286 | 1 | | | |
| | Si | 169 | 2,15 | 1,16 | 3,40 | 0,014 |
| Postquirúrgicas | | | | | | |
| Calidad del Mesorrecto | Incompleto + casi completo | 79 | 0,87 | 0,30 | 2,51 | 0,801 |
| | Completo | 148 | 1 | | | |
| MRC | Libre | 470 | 1 | | | |
| | Afecto | 8 | 7,69 | 2,35 | 25,12 | 0,001 |
| TRG | 3-4 | 232 | 1 | | | |
| | 1-2 | 243 | 3,16 | 1,55 | 6,45 | 0,002 |
| ypT | ypT1/T2 | 227 | 1 | | | |
| | ypT3/T4 | 194 | 1,58 | 0,83 | 2,99 | 0,162 |
| ypN | ypN0 | 373 | 1 | | | |
| | ypN+ | 106 | 2,71 | 1,46 | 5,06 | 0,002 |
| Nº ganglios aislados | <12 | 328 | 1,03 | 0,48 | 2,21 | 0,931 |
| | ≥12 | 113 | 1 | | | |
| Nº Ganglios + | 0-2 | 438 | 1 | | | |
| | ≥3 | 40 | 2,66 | 1,18 | 6,02 | 0,018 |
| Cociente ganglios + 25% | <0,25 | 376 | 1 | | | |
| | ≥0,25 | 59 | 4,13 | 2,09 | 8,17 | <0,001 |
| Cociente ganglios + 50% | <50% | 406 | 1 | | | |
| | ≥50% | 29 | 3,00 | 1,25 | 7,21 | 0,014 |
| Inv. Perineural | No | 275 | 1 | | | |
| | Si | 58 | 2,47 | 1,21 | 5,02 | 0,013 |
| Inv. Linfovascular | No | 276 | 1 | | | |
| | Si | 61 | 2,36 | 1,16 | 4,83 | 0,018 |
| QT Adyuvante | No | 110 | 1,88 | 0,99 | 3,57 | 0,054 |
| | Si | 370 | 1 | | | |

4.2.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE ypN0 / ypN+.

Con una mediana de seguimiento de 7 años (P_{25} 48 meses – P_{75} 134,8 meses) se produjeron en la serie los siguientes eventos:

❖ Supervivencia Global (SG) ypN0 / ypN+.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global a los 7 años entre el grupo ypN0 y el ypN+ tras el análisis realizado mediante el test de Log-Rank: SG a 7 años 63,8% vs 55,7% respectivamente (p 0,016) (Tabla 4.8) (Figura 4.28).

La tasa de mortalidad global en el grupo ypN+ es 1,51 veces superior a la del grupo ypN0. HR 1,51; IC(1,08-2,10); p 0,016.

Tabla 4.8. Supervivencia Global (SG) ypN0 / ypN+

| | Nº Total | Nº Éxitos | Nº vivos | % SG |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
| ypN0 | 373 | 135 | 238 | 63,8% |
| ypN+ | 106 | 47 | 59 | 55,7% |
| Total | 479 | 182 | 297 | 62% |

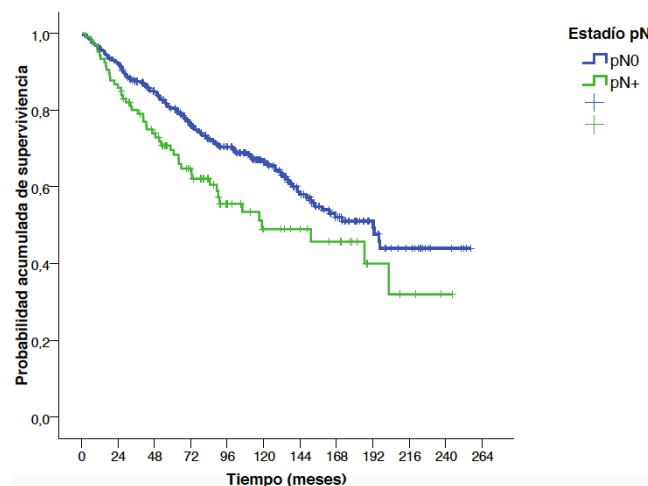


Fig 4.28 . Curva de Kaplan - Meier para tiempo de supervivencia Global.

❖ Supervivencia libre de enfermedad (SLE) ypN0 / ypN+.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad a los 7 años entre el grupo ypN0 y el ypN+ tras el análisis realizado mediante el test de Log- Rank: SLRL a 7 años en el grupo ypN0 es del 78% y en el ypN+ es del 53,8% (p 0,000) (Tabla 4.9) (Figura 4.29).

La tasa de recidiva global en el grupo ypN+ es 2,46 veces superior a la del grupo ypN0. HR 2,46; IC(1,72-3,5); p 0,000.

Tabla 4.9 Supervivencia libre de enfermedad (SLE) ypN0 / ypN+.

| | Nº Total | Nº Rec. Global | % SLE |
|-------|----------|----------------|-------|
| ypN0 | 373 | 82 | 78% |
| ypN+ | 106 | 49 | 53,8% |
| Total | 479 | 131 | 72,7% |

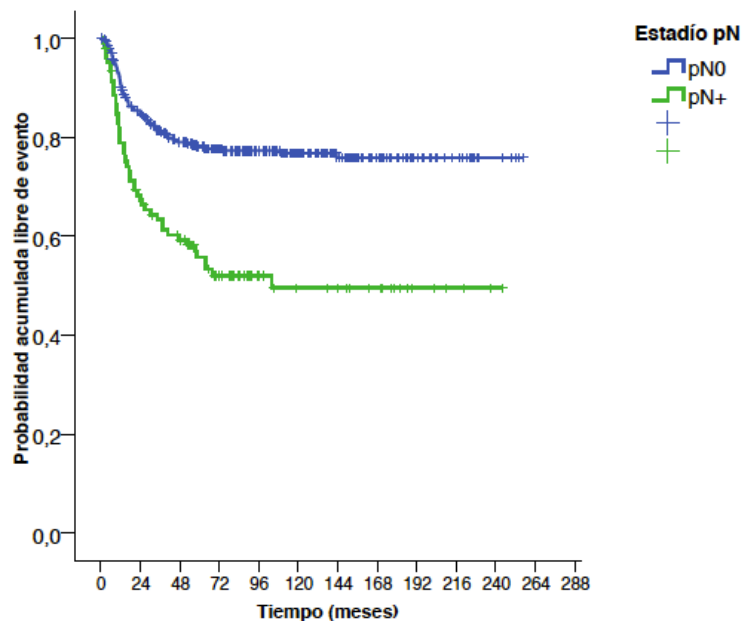


Fig 4.29 . Curva de Kaplan -Meier para tiempo libre de recidiva Global.

❖ **Supervivencia libre de Recidiva Local (SLRL) ypN0 / ypN+.**

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de recidiva local a los 7 años entre el grupo ypN0 y el ypN+ tras el análisis realizado mediante el test de Log- Rank: SLRL a 7 años en el grupo ypN0 es del 93,6% y en el ypN+ es del 84%. (Tabla 4.10)(Figura 4.30)

La tasa de recidiva local en el grupo ypN+ es 2,71 veces superior a la del grupo ypN0. HR 2,71; IC(1,46-5,06); p 0,002.

Tabla 4.10. Supervivencia libre de Recidiva Local (SLRL) ypN0 / ypN+

| | Nº Total | Nº Rec. Local | % SLRL |
|-------|----------|---------------|--------|
| ypN0 | 373 | 24 | 93,6% |
| ypN+ | 106 | 17 | 84% |
| Total | 479 | 41 | 91,4% |

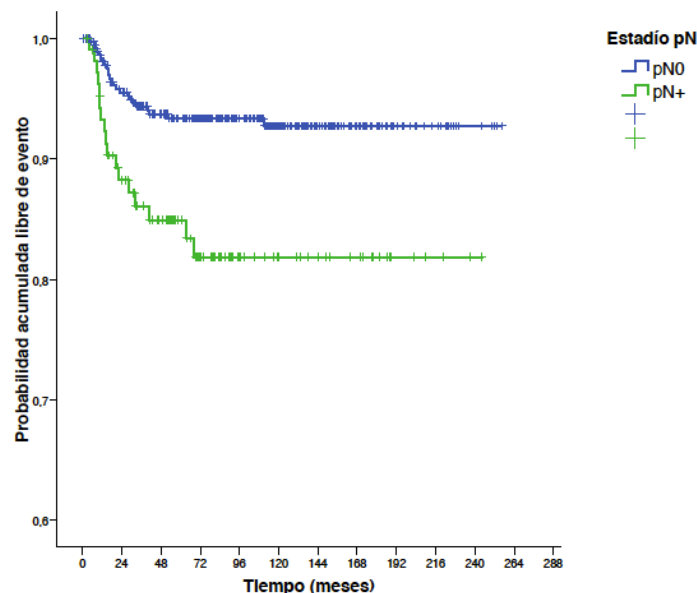


Fig 4.30 . Curva de Kaplan - Meier para tiempo libre de recidiva local.

4.3. ANALÍISIS ESTRATIFICADO.

Se evaluó la posible modificación del efecto de la variable principal ypN sobre los eventos resultado (GG, SLE, SLRL) estratificando por variables seleccionadas. No se detectó ninguna modificación de efecto o interacción estadísticamente significativa

Se muestran las tablas en el anexo 2.

4.4. ANALÍISIS MULTIVARIANTE.

El análisis multivariante es un método estadístico utilizado para determinar la contribución de varios factores en un simple evento o resultado. Los factores de estudio son los llamados factores de riesgo, variables independientes o variables explicativas y el resultado estudiado es el evento, la variable dependiente o la variable respuesta.

Se ha realizado un análisis multivariante siguiendo un modelo explicativo donde se pretende demostrar que ypN es un factor de riesgo independiente a otros factores de confusión para los resultados de las variables dependientes: supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de recaída local.

Para el análisis multivariante se han seleccionado aquellas variables que son factores pronóstico conocidos para las variables de resultado (independientemente de que hubieran salido o no significativas en la muestra), y que la distribución de dichos factores en la comparación entre los dos grupos (ypN0/ ypN+) tienen una $p < 0,10$ y/o clínicamente relevantes. Además se han excluido aquellas variables que tenían un $>25\%$ de valores perdidos o aquellas variables dependientes entre sí.

Así pues, se incluyeron la edad, el margen radial circunferencial (MRC), el estadio tumoral ypT, el grado de regresión tumoral (TRG), y la administración de QT adyuvante (todos ellos $p < 0,10$ y clínicamente relevantes).

Algunas de las variables clínicamente relevantes y con una $p < 0,10$, no se pudieron incluir como factores de confusión en el modelo multivariante final por el elevado número de pacientes perdidos, ya que reducirían mucho el tamaño muestral para dicho modelo final. Estas variables son: el ASA, la invasión perineural, la invasión linfovascular y la calidad de mesorrecto que presentaron un porcentaje de valores perdidos del 51,9%; 30,6%; 29,8% y 52,7% respectivamente. La justificación de la ausencia de información para estos pacientes es que en los primeros años de la muestra, no se analizaban rutinariamente estos aspectos en la pieza quirúrgica. No obstante, aunque nunca va a ser posible concluir sobre dichas variables en el modelo de resultado final de cada uno de los eventos (SG, SLE, SLRL), se ha estudiado de forma individual la influencia de ellas en el efecto del ypN sobre las tres variables o eventos resultado.

❖ Supervivencia Global (SG):

En el **modelo multivariante explicativo final**, el análisis mediante regresión de Cox multivariante de la supervivencia global en función de los principales factores pronóstico seleccionados que cumplían todos los criterios (edad, el MRC, pT, TRG, QT adyuvante) se mostró que el estadio ganglionar ypN es un factor de riesgo independiente y significativo para la supervivencia global. Así pues, la tasa de mortalidad global en los pacientes ypN+ es 1,51 veces superior a los pacientes ypN0. HR 1,51; IC(1,01-2,23) p 0.04 (Tabla 4.11).

| Tabla 4.11 Análisis Multivariante Explicativo para Supervivencia global (SG) | | | | |
|---|-------------|---------------|------------|--------------|
| | SG | 95% IC | | |
| | HR | Inf | Sup | p |
| ypN0 | ref | | | |
| ypN+ | 1,51 | 1,01 | 2,23 | 0,040 |
| Edad ≥65 | ref | | | |
| Edad <65 | 1,84 | 1,31 | 2,58 | 0,000 |
| MRC libre | ref | | | |
| MRC afecto | 5,28 | 2,367 | 11,81 | 0,000 |
| ypT1/T2 | ref | | | |
| ypT3/T4 | 1,26 | 0,89 | 1,80 | 0,186 |
| TRG 3-4 | ref | | | |
| TRG1-2 | 1,25 | 0,873 | 1,87 | 0,224 |
| QT Adyuvante | ref | | | |
| No QT Adyuvant | 2,27 | 1,59 | 3,12 | 0,000 |

Aunque el ASA, la presencia de invasión perineural o linfovascular y la calidad del mesorrecto no se pudieron incluir en el modelo multivariante final por el elevado número de valores perdidos, el análisis de la supervivencia global del ypN ajustado a estas cuatro variables, obtiene unos valores de HR y de p acorde a los valores obtenidos al analizar (A. Univariante) el efecto bruto de ypN sobre la supervivencia global, por lo cual no parece que se trate de factores de confusión importantes, que en el caso de haberse incluido en el modelo final multivariante, pudieran haber cambiado la conclusión final. A

continuación se resumen dichas variables (Tabla 4.12):

- La tasa de mortalidad global **ajustada por el ASA** en los pacientes ypN+ es 1,43 veces superior a la del grupo ypN0; HR 2,43; IC(1,32-4,45) p 0.004.

- La tasa de mortalidad global **ajustada por la presencia de invasión perivascular** en los pacientes ypN+ es 1,81 veces superior a los pacientes ypN0; HR 1,81; IC(1,12-2,92) p 0.014.

- La tasa de mortalidad global **ajustada por invasión perineural** en los pacientes ypN+ es 1,74 veces superior a los pacientes ypN0; HR 1,74; IC(1,09-2,77) p 0.020.

- La tasa de mortalidad global **ajustada por la calidad del mesorrecto** en los pacientes ypN+ es 1,60 veces superior a los pacientes ypN0; HR 1,60; IC(0,93-2,71) p 0.085. Aunque el resultado no es estadísticamente significativo el HR ajustado por calidad del mesorrecto va en sintonía con el HR del efecto bruto.

| Tabla 4.12. Efecto ajustado del ypN sobre la supervivencia global (SG) | | | | | |
|--|------|------|--------|------|-------|
| | | SG | 95% IC | | |
| | | HR | Inf | Sup | p |
| Efecto ajustado por ASA | ypN+ | 2,43 | 1,32 | 4,45 | 0,004 |
| | ypN0 | 1 | | | |
| Efecto ajustado por Inv. Perivascular | ypN+ | 1,81 | 1,12 | 2,92 | 0,014 |
| | ypN0 | 1 | | | |
| Efecto ajustado por Inv. Perineural | ypN+ | 1,74 | 1,09 | 2,77 | 0,020 |
| | ypN0 | 1 | | | |
| Efecto ajustado por calidad del mesorrecto | ypN+ | 1,60 | 0,938 | 2,71 | 0,085 |
| | ypN0 | 1 | | | |

❖ Supervivencia libre de enfermedad (SLE):

En el **modelo multivariante explicativo final**, el análisis mediante regresión de Cox multivariante de la supervivencia libre de enfermedad en función de los principales factores pronóstico seleccionados que cumplieran todos los criterios (edad, el MRC, pT, TRG, QT adyuvante) se mostró que el estadio ganglionar ypN es un factor de riesgo independiente y significativo para la supervivencia libre de enfermedad. Así pues, la tasa de recidiva general en los pacientes ypN+ es 1,71 veces superior a los pacientes ypN0. HR 1,71; IC(1,14-2,57) p 0,009. (Tabla 4.13).

| Tabla 4.13 Análisis Multivariante Explicativo para Supervivencia libre de enfermedad (SLE) | | | | |
|---|-------------|---------------|------------|--------------|
| | SG | 95% IC | | |
| | HR | Inf | Sup | p |
| ypN0 | ref | | | |
| ypN+ | 1,71 | 1,14 | 2,57 | 0,009 |
| Edad ≥65 | ref | | | |
| Edad <65 | 0,87 | 0,60 | 1,270 | 0,478 |
| MRC libre | ref | | | |
| MRC afecto | 3,54 | 1,50 | 8,374 | 0,004 |
| ypT1/T2 | ref | | | |
| ypT3/T4 | 1,54 | 1,03 | 2,306 | 0,035 |
| TRG 3-4 | ref | | | |
| TRG1-2 | 1,89 | 1,19 | 3,00 | 0,006 |
| QT Adyuvante | ref | | | |
| No QT Adyuvant | 1,51 | 0,82 | 2,32 | 0,063 |

Aunque el ASA, la presencia de invasión perineural y perivascular y la calidad del mesorrecto no se pudieron incluir en el modelo multivariante final por el elevado número de valores perdidos , el análisis de la supervivencia libre de enfermedad del ypN ajustado a estas cuatro variables, obtiene unos valores de HR y de p acorde a los valores obtenidos al analizar (A. Univariante) el efecto bruto de ypN sobre la supervivencia libre de enfermedad, por lo cual no parece que se trate de factores de confusión importantes, que en el caso de haberse incluido en el modelo final multivariante, pudieran haber cambiado la

conclusión final. A continuación se resumen dichas variables (Tabla 4.14):

- La tasa de recidiva general **ajustada por el ASA** en los pacientes ypN+ es 2,95 veces superior a la del grupo ypN0; HR 2,95; IC(1,73-5,01) p 0,00.

- La tasa de recidiva general **ajustada por invasión perivascular** en los pacientes ypN+ es 1,73 veces superior a los pacientes ypN0; HR 1,73; IC(1,05-2,84) p 0,030.

- La tasa de recidiva general **ajustada por invasión perineural** en los pacientes ypN+ es 2,02 veces superior a los pacientes ypN0; HR 2,02; IC(1,27-3,21) p 0,003.

- La tasa de recidiva general **ajustada por calidad del mesorrecto** en los pacientes ypN+ es 2,23 veces superior a los pacientes ypN0; HR 2,23; IC(1,30-3,83) p 0,004.

| Tabla 4.14. Efecto ajustado del ypN sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE) | | | | | |
|---|-------------|------------|---------------|------------|----------|
| | | SLE | 95% IC | | |
| | | HR | Inf | Sup | p |
| Efecto ajustado por ASA | ypN+ | 2,95 | 1,73 | 5,01 | <0,001 |
| | ypN0 | 1 | | | |
| Efecto ajustado por Inv. Perivascular | ypN+ | 1,73 | 1,05 | 2,84 | 0,030 |
| | ypN0 | 1 | | | |
| Efecto ajustado por Inv. Perineural | ypN+ | 2,02 | 1,27 | 3,21 | 0,003 |
| | ypN0 | 1 | | | |
| Efecto ajustado por calidad del mesorrecto | ypN+ | 2,23 | 1,30 | 3,83 | 0,004 |
| | ypN0 | 1 | | | |

❖ Supervivencia libre de recidiva local (SLRL).

En el **modelo multivariante explicativo final**, el análisis mediante regresión de Cox multivariante de la supervivencia libre de recidiva local en función de los principales factores pronóstico seleccionados que cumplieran todos los criterios (edad, el MRC, pT, TRG, QT adyuvante) se mostró que el estadio ganglionar ypN es un factor de riesgo independiente y significativo para la supervivencia libre de recidiva local. Así pues, la tasa de recidiva local en los pacientes ypN+ es 2,25 veces superior a los pacientes ypN0. HR 2,25; IC(1,07-4,73) p 0,032. (Tabla 4.15)

| Tabla 4.15 Análisis Multivariante Explicativo para Supervivencia libre de recidiva local | | | | |
|---|-------------|---------------|------------|--------------|
| | SG | 95% IC | | |
| | HR | Inf | Sup | p |
| ypN0 | ref | | | |
| ypN+ | 2,25 | 1,07 | 4,731 | 0,032 |
| Edad ≥65 | ref | | | |
| Edad <65 | 1,04 | 0,53 | 2,056 | 0,893 |
| MRC libre | ref | | | |
| MRC afecto | 5,28 | 1,51 | 18,46 | 0,009 |
| ypT1/T2 | ref | | | |
| ypT3/T4 | 0,81 | 0,40 | 1,65 | 0,573 |
| TRG 3-4 | ref | | | |
| TRG1-2 | 3,15 | 1,25 | 7,933 | 0,015 |
| QT Adyuvante | ref | | | |
| No QT Adyuvant | 1,96 | 0,67 | 4,13 | 0,074 |

Aunque el ASA, la presencia de invasión perineural o linfovascular y la calidad del mesorrecto no se pudieron incluir en el modelo multivariante final por el elevado número de valores perdidos, el análisis de la supervivencia libre de recidiva local del ypN ajustado a estas cuatro variables, obtiene unos valores de HR y de p acorde a los valores obtenidos al analizar (A. Univariante) el efecto bruto de ypN sobre la supervivencia libre de recidiva local, por lo cual no parece que se trate de factores de confusión importantes, que en el caso de haberse incluido en el modelo final multivariante, pudieran haber cambiado la

conclusión final. A continuación se resumen dichas variables (Tabla 4.16):

- La tasa de recidiva local **ajustada por el ASA** en los pacientes ypN+ es 5,65 veces superior a la del grupo ypN0; HR 5,65; IC(1,20-16,00) p 0,001.

- La tasa de recidiva local **ajustada por invasión perivascular** en los pacientes ypN+ es 2,80 veces superior a los pacientes ypN0; HR 2,80; IC(1,26-6,18) p 0,011.

- La tasa de recidiva local **ajustada por invasión perineural** en los pacientes ypN+ es 2,47 veces superior a los pacientes ypN0. HR 2,46; IC(1,16-5,24) p 0,019.

- La tasa de recidiva local **ajustada por calidad del mesorrecto** en los pacientes ypN+ es 2,23 veces superior a los pacientes ypN0; HR 2,23; IC(0,82-6,06) p 0,116.

Aunque el resultado no es estadísticamente significativo el HR ajustado por calidad del mesorrecto va en sintonía con el HR del efecto bruto.

El análisis de la supervivencia libre de recidiva local ajustada (SLRL) a estas cuatro variables obtiene unos valores de HR y de p acorde a los valores obtenidos al analizar (A. Univariante) el efecto bruto de ypN sobre la SLRL, por lo cual no parece que se trate de factores de confusión importantes, que en el caso de haberse incluido en el modelo final multivariante, pudieran haber cambiado la conclusión que se muestra a continuación (Tabla 4.16).

| Tabla 4.16. Efecto ajustado del ypN sobre la supervivencia libre de recidiva local | | | | | |
|--|------|------|--------|-------|-------|
| | | SLRL | 95% IC | | |
| | | HR | Inf | Sup | p |
| Efecto ajustado por ASA | ypN+ | 5,65 | 1,20 | 16,00 | 0,001 |
| | ypN0 | ref | | | |
| Efecto ajustado por Inv. Perivascular | ypN+ | 2,80 | 1,26 | 6,18 | 0,011 |
| | ypN0 | ref | | | |
| Efecto ajustado por Inv. Perineural | ypN+ | 2,47 | 1,16 | 5,24 | 0,019 |
| | ypN0 | ref | | | |
| Efecto ajustado por calidad del mesorrecto | ypN+ | 2,23 | 0,82 | 6,06 | 0,116 |
| | ypN0 | ref | | | |

5. DISCUSIÓN.

El abordaje terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado (cT3-4 o N+M0) ha evolucionado notablemente en los últimos años. Aunque la cirugía de alta calidad sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento curativo, la introducción del tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia preoperatoria (110) así como la escisión total del mesorrecto (143), procedimientos estándares en la práctica clínica actual, han revolucionado los resultados oncológicos (101, 142, 143, 193, 204, 205).

El objetivo final en estos pacientes es aumentar la supervivencia a largo plazo manteniendo una calidad de vida óptima. La clave para lograrlo, consiste en un enfoque multimodal por equipos multidisciplinarios de expertos que permitan avanzar en paralelo en cada uno de los ámbitos diagnóstico-terapéuticos. De esta forma, el control local de la enfermedad ha mejorado drásticamente partiendo de una tasa de RL inaceptable de hasta el 40% a menos del 12-10% en la actualidad. Sin embargo, el 25-40% de los pacientes todavía mueren de enfermedad metastásica, lo cual marca la supervivencia a largo plazo (142-144, 193, 206, 207). En nuestra serie la recidiva a distancia fue del 24%.

Aproximadamente el 8-29% de los pacientes con CRLA lograrán una respuesta patológica completa (ypRC) tras neoadyuvancia (87, 90, 115), lo cual está claramente asociado a una baja probabilidad de recurrencia de la enfermedad (208, 209). En nuestra muestra la ypRC sucedió en 59 pacientes (12%) todos ellos fueron ypN0. Sin embargo la mayoría de enfermos no alcanzará dicho resultado. En estos pacientes, actualmente se reconoce que los factores con mayor capacidad para predecir la progresión oncológica son el ypT, ypN y el TRG (196, 199, 201, 210). Sin embargo, se desconoce exactamente las implicaciones que cada uno de ellos tiene sobre la supervivencia y no existe consenso, acerca de cuáles pueden ser discriminatorios a la hora de elegir un tratamiento adyuvante adecuado.

Es ampliamente reconocido que, en el cáncer de recto tratado con cirugía exclusivamente, el estado ganglionar patológico (pN) es el factor predictivo pronóstico más relevante (107, 210) sólo por detrás de la presencia de metástasis a distancia (124,

211). Sin embargo, en el CRLA tratado con QRT neoadyuvante, aunque no se puede reducir únicamente a la determinación del estadio ganglionar el peso fundamental que condicione el pronóstico oncológico de la enfermedad (78), sí existen estudios que concluyen que el ypN es el factor pronóstico con mayor capacidad para discriminar la recidiva y supervivencia a largo plazo en estos pacientes (88, 212).

5.1. ypN COMO FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE DEL CRLA.

En los pacientes con CRLA tratados con QRT neoadyuvante seguido de EMT es de gran importancia la categorización de los tumores ypN+, ya que son un grupo particular de neoplasias que están constituidas por poblaciones celulares radio-quimioresistentes, lo cual condiciona un peor pronóstico. Tanto es así, que en el ensayo de Sauer, todos los pacientes que desarrollaron recurrencia tenían afectación ganglionar post-tratamiento (ypN+) (54).

Según la literatura científica, como ya apuntaba Tepper el all (77) el análisis de los ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica es un aspecto crucial y tras el estudio de 1.664 pacientes con cáncer de recto estadio II- III, reclamó la necesidad de una mayor uniformidad en dicha clasificación, ya que una infraestimación en la estadificación ganglionar patológica puede condicionar el tratamiento adyuvante adecuado, de hecho, en su estudio se observó que los pacientes cuyo cáncer fue mal clasificado como pT3N0 tuvieron un pronóstico sustancialmente peor.

Baxter et al (213) también han investigado ampliamente el valor de la estadificación ganglionar patológica. En un primer estudio, analizaron la base de datos del programa del Instituto Nacional del Cáncer- Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) en Estados Unidos, para determinar la proporción de pacientes con cáncer colorrectal que habían recibido una correcta valoración de los ganglios linfáticos. El estudio incluía 116.695 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal entre 1988 y 2001 y que fueron

tratados con cirugía radical sin neoadyuvancia previa, sólo el 37% de ellos obtuvo una adecuada valoración de los ganglios en la pieza quirúrgica (al menos 12 ganglios). La supervivencia global a 5 años de los pacientes en estadio II cuando se recogieron 1 a 2 ganglios fue del 64% , y cuando se aislaron 25 o más ganglios la supervivencia aumentó a 86%. Los autores concluyeron que en el 63% de los pacientes no se había realizado una estadificación anatomopatológica correcta debido a una infraestimación ganglionar y por consiguiente no recibieron el tratamiento adyuvante adecuado. Años después , este mismo grupo siguió trabajando en la misma línea y realizaron un nuevo estudio centrado en evaluar el impacto de la RT preoperatoria en el análisis ganglionar de la pieza quirúrgica (78). En este caso estudiaron a 5.647 pacientes de los cuales el 19,5% habían recibido RT previa y el resto no. Tras comparar ambos grupos observaron que, se examinaron menos ganglios o incluso no se encontraron ganglios, en pacientes que se sometieron a RT preoperatoria en comparación con aquellos que no la recibieron. Además en su estudio, sólo el 20% de los pacientes obtuvieron al menos 12 ganglios (mínimo número para correcta estadificación). En nuestra serie sólo el 25,6% de los pacientes tuvieron al menos 12 ganglios aislados. Estos resultados soportan la teoría de que las radiaciones ionizantes tienen un efecto sustancial y prolongado sobre los ganglios linfáticos normales y por ello la RT a dosis bajas se asocia a una depleción linfocitaria en los ganglios linfáticos y a altas dosis produce atrofia y fibrosis de los mismos y secundariamente una disminución del tamaño que los hace irreconocibles al examen anatomopatológico. Varios estudios han ido respaldando esta aseveración (93).

En aquellos pacientes con una respuesta patológica completa tras neoadyuvancia (ypRC) es fundamental poseer la certeza de una correcta valoración ganglionar para poder garantizar también la ausencia de diseminación linfática, ya que a la mayoría de estos pacientes no se les administrará tratamiento adyuvante. Sin embargo están sujetos a las mismas limitaciones a la hora de conseguir un número suficiente de ganglios que los pacientes sin respuesta completa, lo cual a priori, podría ser un riesgo en aquellos pacientes con menos de 12 ganglios y que han sido etiquetados como ypRC. En este sentido, el grupo italiano de Capirci et al (209) realizó un gran análisis de 566 pacientes ypRC y

observaron falta de correlación entre el número de ganglios recogidos y el pronóstico de los pacientes ypRC. El grupo japonés de Beppu et al (90) investigó los requerimientos para definir la regresión ganglionar completa y los criterios fueron la degeneración TRG3 del tumor primario y un tamaño del ganglio <6mm.

Sin embargo, la gran mayoría de pacientes no presentan una biología tumoral tan favorable y no alcanzan dicha ypRC, y es en ellos donde se centran la mayoría de estudios que pretenden esgrimir cuáles son los factores pronóstico que mejor predicen los resultados oncológicos:

Quah et al (211) analizaron prospectivamente a 342 pacientes con CRLA tratados con neoadyuvancia en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en Nueva York y concluyeron que, aunque la regresión tumoral es un fuerte predictor de supervivencia libre de enfermedad, este evento se predice con mayor exactitud con el estadio patológico ypTN.

Además, Habr – Gamma et al (134) comunicaron que el estadio patológico ypTN es un factor pronóstico importante para la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CRLA bajo tratados con neoadyuvancia.

Onaitis et al (214) analizaron 141 pacientes con las mismas características y concluyeron que el estadio patológico tumoral ypT no tenía efecto sobre los resultados oncológicos, sin embargo el estadio ganglionar ypN se confirmó como el único factor independiente de recurrencia y supervivencia.

La importancia del estadio ganglionar patológico ypN como factor pronóstico del CRLA tratado con neoadyuvancia ha sido comunicado por otros grupos importantes como el alemán (201) de Rödel, que expusieron que el ypT, ypN, yp estadio, TRG y el tipo histológico se asociaban en el análisis univariante a la SLE, y además el ypN fue el factor pronóstico más fuerte en el análisis multivariante.

El grupo Coreano de Kim et al, realizó un riguroso estudio (212) para determinar

los resultados oncológicos y los factores que afectaban a la supervivencia del CRLA tratado con neoadyuvancia. Para ello analizaron retrospectivamente 114 pacientes con CRLA tratado con neoadyuvancia seguido de EMT. Los resultados revelaron en el análisis univariante que los factores que afectan de forma significativa a la supervivencia fueron: el nivel de CEA y el estadio ypT e ypN. Estuvieron muy próximos a la significación estadística, la técnica quirúrgica y la diferenciación histológica. La supervivencia a 5 años fue del 42,3% en el grupo ypN+ y del 73,8% en los ypN0 ($p = 0,000$). En el análisis multivariado el estadio ypN, se confirmó como factor pronóstico independiente para la recurrencia y supervivencia global, lo cual respalda el resultado obtenido en esta tesis. Años después este mismo grupo, publicó otro trabajo de mayor envergadura (88), en este caso de 420 pacientes, con las mismas características para proseguir en la investigación de los factores relacionados con el pronóstico del CRLA tratado con QT- RT preoperatoria. Los resultados revelaron en el análisis multivariante que el estadio ypT, el TRG y el ypN fueron factores pronóstico independientes para SLE, siendo el estadio ganglionar el factor pronóstico con mejor capacidad para discriminar la SLE a 5 años, que fue del 84,8% para los ypN0, del 68% en los ypN1 y del 27% para los ypN2 ($p < 0,001$).

El ensayo polaco de Bujko et al, que comparó QRT larga frente a RT de ciclo corto 5X5 (114) no objetivó diferencias en el pronóstico oncológico (SG, SLE SLRL) entre ambos grupos, pero sí describió que en el grupo de QRT larga hubo mayor tasa de downstaging ypT e ypN. A colación de este último resultado, posteriormente decidieron estudiar el valor pronóstico del ypN en ambos brazos del ensayo. Para ello realizaron un nuevo trabajo (210) en el que, en primer lugar mostraron que el ypN es el único factor pronóstico independiente de SLE ($p < 0.001$). Y en segundo lugar observaron que existía una interacción entre el ypN+ / ypN0 y el tipo de brazo del ensayo (RT corta vs larga), de forma que en los pacientes ypN0 la SLE fue similar en ambos brazos, mientras que en los pacientes ypN+ la SLE, la recurrencia tanto local como a distancia fue peor en el brazo de QRT larga. Los autores justifican este resultado con el siguiente argumento: la enfermedad ypN+ tras QRT larga indica radioquimioresistencia, sin embargo la enfermedad ypN+ tras RT corta incluye no solo a pacientes radioquimioresistentes sino también radiosensibles

que debido al corto intervalo de tiempo entre RT y cirugía no han desarrollado necrosis. Por tanto sugieren que la radioquimioresistencia del grupo ypN+ justificaría el mayor riesgo de desarrollar RL y RD en el brazo de QRT larga.

En lugar, de evaluar ypT e ypN por separado, algunos estudios han medido el ypTN como un único factor pronóstico de resultados oncológico a largo plazo (124, 196, 215, 216). Kuo et al (216) comunicaron que el ypTN se correlacionó con la SLE. Chan et al (196) publicaron los mismos resultados. Y recientemente Wei et al concluyeron que el estadio ypTNM combinado con el TRG puede evaluar el pronóstico oncológico de forma más precisa (217).

En nuestro estudio, en el **análisis univariante** el estadio ganglionar patológico post-neoadyuvancia (ypN) influyó de forma significativa en los tres eventos resultados (SG, SLE, SLRL): En la *supervivencia global*, se observó que la tasa de mortalidad global en el grupo ypN+ era 1,51 veces superior a la del grupo ypN0 [HR 1,51; IC(1,08-2,10)] . En la *supervivencia libre de enfermedad*, se evidenció que la tasa de recidiva global en el grupo ypN+ era 2,46 veces superior a la del grupo ypN0 [HR 2,46; IC(1,72-3,5)]. En la *supervivencia libre de recidiva local*, se constató que la tasa de recidiva local en el grupo ypN+ fue 2,71 veces superior a la del grupo ypN0 [HR 2,71; IC(1,46-5,06)].

Se realizó el **análisis multivariante** con la finalidad de **explicar** cómo el grupo ypN influye en cada uno de los eventos de estudio (SG, SLE, SLRL) ajustando por las variables que pudieran actuar como factores de confusión (Edad, MRC, estadio ypT, TRG y QT adyuvante) y así se pudo aislar de manera independiente el efecto del ypN+. Dicho análisis mostró que la invasión ganglionar tumoral post- neoadyuvancia (ypN+) influyó de forma estadísticamente significativa en: la *supervivencia global* aumentando en 1,5 veces el riesgo de mortalidad de los pacientes ypN+ [HR 1,51; IC(1,01-2,23)]; en la *supervivencia libre de enfermedad*, se observó que la tasa de recidiva general de los pacientes ypN+ fue 1,71 veces superior a los pacientes ypN0 [HR 1,71; IC(1,14-2,57)] y lo mismo con la *supervivencia libre de recidiva local* [HR 2,25; IC(1,07-4,73)] .

Adicionalmente para las variables que no cumplieron el criterio de valores perdidos

(ASA; calidad del mesorrecto; Invasión perivascular y perineural) y que no se tuvieron en cuenta en el modelo multivariante final previamente explicado, se ajustó de manera individual el efecto del grupo ypN por cada una de ellas y los resultados son acordes y coinciden con el efecto bruto del análisis univariante por lo cual parece razonable descartar que ninguna de ellas hallan podido actuar como posible sesgo o factor de confusión al concluir que el ypN+ es un factor de riesgo independiente en el CRLA.

5.2. COCIENTE DE GANGLIOS POSITIVOS COMO MÉTODO DE ESTADIFICACION GANGLIONAR COMPLEMENTARIO.

Tal y como se ha mostrado previamente, el estadio ganglionar patológico ypN es un factor pronóstico independiente del CRLA tratado con neoadyuvancia seguido de EMT. Actualmente el sistema de clasificación más utilizado es el ypTNM de la AJCC (35), según el cual el aumento en el número de ganglios linfático metastásicos no representa un mayor estadio y sigue siendo III. Sin embargo, varios trabajos han demostrado que tanto el número total de ganglios linfáticos metastásicos (87, 88) como el número total de ganglios aislados en la pieza (77, 85, 86) constituyen uno de los factores de riesgo más importantes para la recidiva y supervivencia del cáncer de recto y por tanto influyen directamente en el pronóstico del estadio II- III.

Con el fin de superar esta limitación en el sistema TNM actual y de proporcionar una predicción del pronóstico del paciente más precisa surge el cociente de ganglios linfáticos (CGL) como un indicador complementario al TNM especialmente en los pacientes con CRLA tratados con neoadyuvancia en los que a menudo se recogen menos de 12 ganglios linfáticos (90-93). Desde 2005 hasta la actualidad, varios grupos han estudiado y confirmado el valor pronóstico del CGL.

En el cáncer de colon, en 2005 Berger et al (218) publicaron un estudio que incluía

3.411 pacientes del ensayo Intergroup 0089 y los dividía en 4 grupos de CGL basándose en cuartiles. Con una mediana de seguimiento de 79 meses concluyeron que el CGL fue un factor pronóstico para la SG y la SLE ($p<0,001$).

Rosemberg et al (96) realizaron un estudio que incluyó 3.026 pacientes con CCR (1.263 con cáncer de recto y 1.763 con cáncer de colon) y dividieron a los pacientes en 5 grupos: CGL1: 0,00; CGL2 0,01-0,17; CGL3: 0,18- 0,41; CGL4: 0,41- 0,69 y CGL5: $>0,70$). En su resultados observaron que, a medida que aumentaba el CGL disminuía a la supervivencia, así pues la SG a 5 años fue de: 87%, 60,6%, 34,4%, 17, 6 y 5,3% respectivamente. En el análisis multivariante llegaron a la conclusión de que el CGL se comportó como un factor pronóstico independiente ($p<0,001$).

El primer estudio realizado para pacientes con cáncer de recto se realizó en 2008 por Peng et al (100). En su estudio incluyeron 818 pacientes con CRLA estadio III y los dividieron en 3 grupos CGL (CG1: $<0,14$; CGL2: 0,14-0,49 y CGL3: 0,5-1). Los resultados arrojaron que la SG a los 5 años fue del 72,19%, 61,92% y 38,45% (p 0,002) respectivamente, la SLE fue de 72,57%, 58,54% y 34,75% (p 0,001) respectivamente. La tasa de RL a 5 años fue significativamente más alta en el grupo CGL $>0,14$ -1 respecto al CGL1 $<0,14$ (15,6% vs 3,6% respectivamente, p 0,019). En el análisis multivariante el CGL se confirmó como un factor pronóstico significativo para SG (HR 3,41 p 0,001); SLE (HR 3,82 $p<0,001$) y RL (HR5,66 p 0,006).

Peschaud et al (98) estudiaron a 307 pacientes operados de cáncer de recto desde 1998 a 2004 y también los agruparon en 4 categorías de CGL. En el análisis multivariante, el CGL se mostró como factor pronóstico independiente para SG ($p<0,001$) y SLE (p 0,006), estos resultados se mantuvieron incluso en pacientes con <12 ganglios analizados. Sin embargo el estadio ganglionar ypN de forma aislada, no consiguió la significancia estadística.

El grupo de Kim et al, quienes en estudios previos ya habían demostrado que el estadio ganglionar (ypN) se trata del factor pronóstico independiente con la mejor capacidad para discriminar la SLE del CRLA, continuaron investigando siguiendo las

mismas directrices. Para ello, realizaron un trabajo retrospectivo (97) en el que dividieron a los 421 pacientes con CRLA tratados con neoadyuvancia seguido de EMT en 4 grupos según los cuartiles de CGL: CGL1: ≤ 1 ; CGL2: $\leq 0,2$; CGL3: $\leq 0,4$ y CGL4: $>0,4$. En el análisis univariante mostraron que la SG a 5 años iba disminuyendo a la par que aumentaba el CGL: CGL1: 89%, CGL 2: 67%, CGL 3: 64% y CGL 4: 50% ($p < 0.001$). En el análisis multivariante, el CGL también se mostró como factor pronóstico independiente de forma estadísticamente significativa para CGL3: $\leq 0,4$ y CGL4: $>0,4$ (HR2,4 y 3,7 respectivamente) ($p 0,005$).

Dekker et al (99) realizaron un estudio que incluyó a 605 pacientes con CRLA estadio III. También dividieron a los pacientes en 4 grupos pronóstico según los cuartiles de CGL y demostraron que el CGL fue de forma estadísticamente significativa un factor de riesgo independiente para SG y SLE. Además estipularon que el mejor punto de corte de CGL para identificar a los pacientes de alto riesgo fue 0,60; y al analizar los 2 grupos CGL $<0,60$ vs CGL $\geq 0,6$, observaron que la SG a 5 años fue significativamente mejor en el grupo CGL $<0,60$ SG 61 vs 32% (HR 2,45 $p < 0,001$). Para SLRL sucedió lo mismo (HR 1,65 $p < 0,001$)

- **Cociente ganglionar:**

En nuestra serie, se estimó el mejor punto de corte para cada uno de los eventos del estudio mediante la curva ROC y el índice de Youden: CGL 28% para la SG, CGL16% para la SLE y CGL25% para la SLRL. No obstante al tratarse de cifras poco fáciles de manejar, también se realizó el mismo estudio utilizando como punto de corte el 50%, una cifra estándar y fácil de recordar en la práctica clínica habitual, siendo los resultados acordes para ambos puntos de corte: El análisis univariante reveló que un CGL elevado (ya sea el $>50\%$ o el calculado por el Índice de Youden) se asocia de forma estadísticamente significativa a peores resultados en la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recaída local. Así pues, la tasa de mortalidad global fue el doble tanto para el $CG \geq 28\%$ (HR2,11: $p < 0,001$) como para el $CG \geq 50\%$ (HR 1,91;

p 0,012). La tasa de recidiva global fue el triple para el $CG \geq 16\%$ (HR 3,61: $p < 0,001$) y el doble para el $CG \geq 50\%$ (HR 2,35; p 0,002). La tasa de recidiva local fue 4 veces mayor para el $CG \geq 25\%$ (HR 4,13: $p < 0,001$) y 3 veces más elevada para el $CG \geq 50\%$ (HR 3,00; p 0,014).

No obstante, la relación entre ganglios linfáticos con metástasis y pobres resultados oncológicos en pacientes tratados con QRT preoperatoria seguido de cirugía radical implica que el valor del ratio de ganglios linfáticos tras QRT sea aun controvertido y objeto de estudio, si bien es cierto que los datos existentes hasta ahora muestran que un ratio positivo elevado se asocia a una pobre supervivencia.

- **Nº total de ganglios aislados:**

La mayoría de literatura coincide en el concepto de que a mayor número de ganglios linfáticos recogidos, mayor será la probabilidad de encontrar ganglios linfáticos metastásicos, que permitan realizar una correcta estadificación de la enfermedad y consecuentemente poder planificar el tratamiento adyuvante más adecuado y la mejor aproximación del pronóstico de los pacientes a largo plazo (94).

Contrariamente, algunos autores han publicado que la ausencia de ganglios linfáticos se asocia con el carácter patológico y resultados oncológicos favorables y debería reflejar la mejor respuesta de la QRT en vez de la radicalidad subóptima (219). Habr- Gama y col (220) publicaron un estudio de 281 pacientes con CRLA que recibieron QRT neoadyuvante previa a la cirugía radical y posteriormente fueron clasificados en tres grupos: ypNx, ypN0 e ypN+. El análisis de supervivencia libre de enfermedad a 5 años mostró mejores resultados de forma significativa en el grupo sin hallazgo de ganglios linfáticos recogidos (ypNx) en relación a los otros dos grupos (ypN0 e ypN+) (74% vs 59% vs 30%, $p > 0,001$).

No obstante el impacto oncológico de “menos de 12 ganglios linfáticos” en pacientes con QRT neoadyuvante es aún incierto y se desconoce si el pronóstico del número de ganglios linfáticos metastásicos difiere entre los pacientes que tienen recogidos

solo un pequeño número de ganglios comparado con los que tiene mayor número.

En nuestra serie, solo en el 25,6% de los pacientes se recolectaron 12 o más ganglios linfáticos. En el análisis univariante no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos(<12 o ≥ 12 ganglios) para ninguno de los eventos.

- **Nº total de ganglios metastásicos:**

En el análisis univariante de nuestra serie observamos que los pacientes que presentaban ≥ 3 ganglios positivos tienen peor pronóstico, SG (HR 2,48 $p < 0,001$); SLE (HR 2,35 $p < 0,002$), respecto a los que tienen < 2 ganglios afectados siendo mucho mas elevada la tasa de recidiva local, 4 veces más en los pacientes con 3 o más ganglios positivos, SLRL (HR4,13 $p < 0,001$).

5.3. OTROS FACTORES PRONÓSTICO DEL CRLA TRATADO CON NEOADYUVANCIA

- **ASA y Edad:**

En el análisis univariante de nuestro estudio, la **edad** < 65 años afectó de forma favorable a la supervivencia global con un efecto protector (HR 0,48 $p < 0,001$) y no tuvo repercusión estadísticamente significativa para la supervivencia libre de enfermedad ni libre de recidiva local. Al tratarse de una variable de crucial importancia por sus implicaciones en el pronóstico oncológico de los pacientes, se incluyó en el análisis multivariante, y tras ajustar por ella en dicho modelo final se mantiene el efecto independiente del ypN como factor pronóstico.

En cuanto a la escala de riesgo anestésico **ASA**, en nuestra serie, en el análisis univariante, los pacientes de alto riesgo (ASA II- III) tuvieron peor supervivencia global (HR2,11 p 0,016). Se observó mayor tendencia a la recidiva local (HR2,76 p 0,049) y no afectó a la supervivencia libre de enfermedad. También se consideró una variable fundamental con obvia repercusión sobre el pronóstico oncológico de los pacientes, sin embargo no se pudo incluir en el análisis multivariante final por el gran número de valores perdidos. No obstante, para evaluar el posible sesgo al no introducir este factor en el modelo, se ajustó de manera individual el efecto del grupo ypN0 e ypN+ por el ASA y se observó que aún así, se obtuvieron unos valores de HR y de p acorde a los valores obtenidos al analizar el efecto bruto de ypN (A. Univariante) sobre los eventos finales (SG, SLE, SLRL), por lo cual el ASA no parece que se trate de un factor de confusión importante, que en el caso de haberlo incluido en el análisis multivariante, pudiera haber cambiado la conclusión final.

- **Altura del tumor:**

La altura del tumor es un factor crítico para la recurrencia locorregional (199), que es más frecuente en tumores del tercio bajo (10-15%), que en los de tercio medio (5-10%) y que en los de tercio proximal (2-5%). El riesgo de recidiva también está relacionado con la posición anterior del tumor dentro de la circunferencia del recto (198).

Sin embargo en nuestro trabajo, únicamente se ha observado un impacto en la SG (HR 1,49; p 0,010) de los tumores de recto bajo con respecto a los de tercio medio y superior sin afectar a las cifras de SLE ni SLRL.

- **Tratamiento quirúrgico y complicaciones:**

En los años cincuenta las tasas de recidiva local estaban en torno al 20-40% y es sin lugar a dudas, tras la adopción y la correcta realización de la EMT, junto al uso de protocolos de QRT preoperatoria y al abordaje multidisciplinar del cáncer de recto, cuando las cifras de recurrencia local a 10 años han mejorado ostensiblemente (142, 143, 193, 204,

205). Los resultados publicados por Heald et al (143), con recidivas locales menores del 5% en resecciones “curativas”, en una experiencia acumulada desde 1978 a 1997, convierten a esta técnica en el paradigma de lo que se podría considerar la cirugía ideal del cáncer de recto con preservación esfintérica para casi el 90% de los pacientes. La adopción de la técnica por diversos grupos de trabajo ha llevado a una reducción media de las recidivas locales del 15 al 6% a expensas de la concentración de pacientes, la especialización y la creación de unidades de cirugía colorrectal (221). Finalmente, la eficacia de la ETM ha sido respaldada a escala nacional en países como Noruega, Suecia u Holanda a través de estudios prospectivos y multicéntricos con criterios estrictos de inclusión sobre estandarización de la cirugía y el examen adecuado de las piezas de resección lo cual sirve para auditar la calidad de la cirugía. Estos estudios obtienen una tasa de RL inferior al 6% y de SG del 73% (222, 223). Algunos incluso describen RL cercanas al 1%, como es el caso de la serie sueca de Nickberg et al (224) que analizó desde 1996 hasta 2009 a 439 pacientes con CRLA tratados con neoadyuvancia seguida de cirugía radical. El impacto de estos trabajos es muy relevante y marca el camino a seguir.

En nuestro estudio , todos los pacientes fueron intervenidos mediante EMT a excepción de 56 pacientes (11,5%) que recibieron una escisión mesorrectal subtotal al estar localizados en tercio superior. Además la cirugía se realizó por un equipo de cirujanos especializados en patología colorrectal, lo cual se traduce en una cirugía de calidad con una baja incidencia de márgenes afectos (1,6%) y una tasa de RL con una mediana de seguimiento de 7 años del 8,6%, lo cual concuerda con los resultados más relevantes descritos en la literatura.

En cuanto a la **técnica quirúrgica** en nuestra serie el 100% de los pacientes fueron tratados mediante tratamiento quirúrgico radical. En términos generales, al 68,8% de los pacientes se les realizó una técnica preservadora de esfínteres y al 31,2% se realizó una AAP o alguna otra técnica extendida. En la actualidad la tasa de cirugía conservadora de esfínteres en nuestro centro, es más alta debido al incremento del número de resecciones interesfinterianas seguidas de anastomosis coloanales (en ocasiones en dos tiempos

Turnbull- Cutait para evitar estomas temporales) en tumores de recto ultrabajos (224).

En nuestro estudio, en el análisis univariante se ha observado un incremento significativo de la mortalidad de 1,75 veces, de la recidiva global de 1,48 veces, y de la recidiva local de 2,39 veces en los pacientes a los que se les realizó una AAP respecto a los que se les hizo una resección anterior. Estos resultados van en consonancia a los reportados en la literatura ya que existe numerosa evidencia del incremento significativo de la tasa de afectación del MRC, de la tasa de perforación tumoral iatrogénica y de la peor calidad del mesorrecto en la AAP en comparación con la RA. Estos peores resultados parece que se deben a tres motivos, el primero se basa en que son los tumores en estadios más avanzados los que requieren una AAP, en segundo lugar el drenaje linfático extramesorrectal del cáncer de recto bajo y en tercer y principal lugar por el llamado “efecto cintura” o “cono” originado por la disección excesiva entre el mesorrecto distal y el plano de los elevadores del ano. A pesar de que Holm en 2007 (152) propone realizar una resección perineal “extendida” o “extraelevadora”, para obtener especímenes “cilíndricos” y así disminuir el riesgo de afectación del MRC, de la tasa de perforación tumoral y así la RL (153), actualmente no existe suficiente evidencia para concluir que la técnica extendida mejore los resultados oncológicos aplicada de forma generalizada (155, 156). Por ello se debe seleccionar para pacientes en los que el tumor asiente próximo al anillo puborrectal con riesgo de afectación del margen circunferencial o exista riesgo perforación tumoral (159, 160).

En cuanto al **abordaje laparoscópico** ensayos recientes han mostrado la no inferioridad de la resección laparoscópica en cuanto a margen circunferencial afecto y escisión mesorrectal completa o margen distal, y que los resultados oncológicos a corto plazo son comparables a los de la cirugía abierta (165-168). Los resultados a largo plazo del mayor ensayo publicado también han confirmado que las tasas de RL (5%), y SG (86,7%) y SLE (74,8%) son comparables a los de la cirugía abierta (169). Estas conclusiones se han corroborado en un metaanálisis reciente de ocho ensayos (170).

En nuestra serie, el abordaje laparoscópico se llevó a cabo en el 27,9% de los participantes, hay que tener en cuenta que la complejidad de los pacientes de este estudio, todos ellos con tumores localmente avanzados con factores de mal pronóstico en el

momento del diagnóstico puede haber influido en la decisión de optar por cirugía abierta y obviamente que la laparoscopia se empezó a incorporar de forma sistematizada a partir del año 2006 y la serie comienza en 1995 y finaliza en 2015. Se ha evidenciado que los resultados oncológicos son similares a la cirugía convencional abierta, con las ventajas inherentes de la laparoscopia. El análisis univariante de esta serie mostró que la laparoscopia se comporta como un factor protector para la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recaída local, aunque solo se logró la significación estadística para la SG (HR 0,38; p 0,00) y fue próxima a la significación para los otros dos eventos.

Por otra parte, actualmente, para los tumores voluminosos del tercio inferior, en pacientes obesos o con pelvis estrechas en los que la movilización del recto por debajo del tumor resulta dificultosa, lo que pudiera condicionar una cirugía no radical, estamos empleando la escisión total mesorrectal transanal (Ta-TME), una técnica de recurso para evitar este inconveniente y que esta contribuyendo a mejorar los resultados.

El tipo de **resección quirúrgica (clasificación R)** , en el análisis univariado se asoció de forma significativa con la SG, SLE y SLRL, evidentemente aumentando el riesgo de dichos eventos en caso de resección R1 (1,8% en toda la serie). No hubo diferencias en cuanto a las técnicas quirúrgicas empleadas, probablemente porque todos los pacientes se intervinieron con EMT y en caso de tumores de tercio inferior la AAP cilíndrica permitió obtener unos márgenes de resección libres en la mayoría de casos.

La aplicación de **radioterapia intraoperatoria** como método de sobreimpresión selectiva en la región presacra en este estudio no ha conseguido demostrar en el análisis univariante una mejoría en la SG, SLE o la SLRL probablemente porque, es en aquellos pacientes en los que hemos determinado una buena respuesta a la radioterapia neoadyuvante a los que no se les administró RIO y porque la consideración clave en la evaluación de la RIO es la integridad de la resección del tumor que en nuestra serie fue del 98% y la RIO se administró en el 80% de todos los pacientes. Actualmente la RIO la administramos fundamentalmente cuando la fascia mesorrectal esta amenazada o afectada.

Si bien es cierto, los datos en la literatura tampoco son constantes (225). El beneficio de la RIO después de la resección R0 es una fuente de debate. Varios estudios han reportado un control local equivalente en los grupos RIO versus no RIO después de la resección R0 (134). Además, un reciente ensayo clínico aleatorizado francés que comparó los resultados entre el tratamiento con RIO y el que no contenía RIO para RAB informó un control local a 5 años de 92% y 93% respectivamente. Aunque los autores no lo indican claramente, estas cifras sugieren que la mayoría de los pacientes se sometieron a resección R0, lo que respalda el argumento de que la RIO puede no ser beneficiosa después de la resección completa del tumor (226). A la inversa, varios grupos han informado de un mejor control local incluso después de la resección R0 para la enfermedad avanzada -T4 (227). En casos de resección incompleta, la evidencia muestra una tendencia más sistemática hacia un mejor control local con la RIO (228), así pues Ferenschild et al informaron un control local a 5 años de 58% y 0%, respectivamente, en pacientes con y sin RIO después de la resección R1 / R2 (229). Los autores sugieren que en el contexto de la enfermedad residual microscópica e incluso macroscópica, la RIO puede contrarrestar el pronóstico desfavorable conferido por un MRC involucrado. Además, según Calvo et al la RIO asistida por laparoscopia conlleva un riesgo aceptable de complicaciones postoperatorias, una estancia hospitalaria más corta y resultados similares a largo plazo en comparación con el enfoque de cirugía abierta (230).

Un escenario diferente es el CCR recidivante que presenta desafíos únicos, y lograr una resección R0 es más compleja debido a los planos anatómicos alterados y los límites de la pelvis ósea. En este contexto varios autores, entre ellos los de Calvo et al y Sole et al, han informado de un impacto positivo en el control local después de RIO en comparación con los grupos de tratamiento sin RIO (231, 232).

Por tanto, para los pacientes con enfermedad primaria o recurrente localmente avanzada susceptible de resección completa, el beneficio del aumento de la dosis con RIO debe evaluarse prospectivamente. Para los pacientes en los que se prevé una resección R1 o el MRC está amenazado, a pesar de la falta de ensayos controlados, el grueso de la evidencia disponible sugiere fuertemente que la escalada de dosis con RIO junto la RT

preoperatoria y la quimioterapia aumenta la probabilidad de control y supervivencia de la enfermedad (233).

En cuanto a la existencia de **complicaciones**, la dehiscencia anastomótica, es la más catastrófica y temida por los cirujanos, no solo por las consecuencias negativas inherentes a la calidad de vida del paciente a corto plazo, sino fundamentalmente por el pronóstico oncológico y la supervivencia a largo plazo, debido al retraso o la cancelación de la QT adyuvante (181-183). Actualmente la incidencia se sitúa entre un 2% y un 14% (177, 178) siendo más frecuente en las anastomosis distales.

En nuestra serie el 37% de los pacientes tuvo algún tipo de complicación y la dehiscencia anastomótica tuvo una incidencia del 7,1 % en toda la serie. Por ello para el análisis de supervivencia hemos tomado todas las complicaciones en conjunto y hemos observado que su presencia afecta de forma significativa a los resultados oncológicos aumentando la tasa de mortalidad global HR1,79 ($p<0,001$); aumentando la tasa de recidiva global HR1,61 ($p\ 0,009$) y duplicando la tasa de recidiva local HR2,15 ($p\ 0,014$).

- **Estadio ypT:**

En nuestro estudio la respuesta patológica completa ypRC (ypT0N0) sucedió en 59 pacientes (12%). El resto de los pacientes (88% de la muestra) fueron categorizados en dos grupos según el estadio tumoral postneoadyuvancia ypT1-2 o bien ypT3- 4. La distribución del estadio ypT en función del ypN evidenció que existe una mayor proporción de pacientes con estadios tumorales más avanzados en el grupo ypN+. Así pues, encontramos tumores ypT3- 4 en el 35,8 % de los ypN0, mientras que en los ypN+ fueron el 75,9% ($p<0,001$). Esta distribución, pone de manifiesto que los pacientes ypN+ tiene una biología tumoral más agresiva que los ypN0.

En el análisis univariante, los pacientes ypT3-4 mostraron peores resultados oncológicos respecto a los ypT1-2. La mortalidad global fue 1,52 veces superior ($p\ 0,007$),

la recidiva global fue 2,29 veces superior ($p < 0,001$) y sin embargo no afectó de forma significativa a la recidiva local (HR 1,58, p 0,162). En el análisis multivariante tras ajustar por el estadio ypT se mantiene el efecto independiente del ypN como factor pronóstico.

El estadio ypT ha sido comúnmente utilizado para determinar la respuesta del tumor a la QRT neoadyuvante. Valentini et al (215) comunicaron que el ypT se asocia a la SLE a 5 años, de forma que en su serie, fue del 82,3% en los ypT0, del 83,3% en los ypT1, del 80,3% para los ypT2, del 52,8% para los ypT3 y del 27,8% para los ypT4 (p 0,001). El grupo de Chan et al (196), también notificaron resultados similares; la SLE a 5 años fue el 82% para los ypT0-T2, del 68% para los ypT3 y del 14% para los ypT4 ($p < 0,001$).

- **Calidad del Mesorrecto:**

La calidad del mesorrecto se considera un índice de evaluación de la calidad de la EMT (234) y esta relacionado con la RL del cáncer de recto (235) . El ensayo fase 3 CAO/ARO/AIO-04 confirma el efecto clínico a largo plazo de la calidad de EMT en la RL (236) .

En nuestro estudio, hay que reseñar que la calidad del mesorrecto no fue valorable 74 pacientes (15,1%) y que no fue evaluada en el 37,6% (184 pacientes) de toda la serie, esto es debido a que a que en el inicio del trabajo en 1995, el examen de la calidad del mesorrecto aún no estaba establecido como un criterio pronóstico ni de calidad quirúrgica. Si bien es cierto, en nuestro centro se realiza la EMT desde la década de los 1980s, aunque no se hiciera todavía la valoración AP impuesta posteriormente de la calidad del mesorrecto, los resultados no tendrían porque variar.

Por otra parte, hemos sido muy estrictos en el sentido de que únicamente hemos considerado como buena calidad del mesorrecto, a aquellos pacientes con un mesorrecto completo, incluyendo a los pacientes con un mesorrecto casi completo en el grupo de los pacientes con mesorrecto incompleto. Dicho lo cual, se observó una peor calidad del mesorrecto en los pacientes ypN+ ($p < 0,001$), probablemente debido a que de forma

lógica, los pacientes ypN+ tienen tumores radioresistentes mas voluminosos y avanzados donde obtener piezas con una buena calidad del mesorrecto es más difícil. En el análisis univariante únicamente se observó repercusión sobre la SG, presentando los pacientes con un mesorrecto incompleto o casi completo mayor tasa de mortalidad (HR 1,81 p 0,023), no sucedió lo mismo para la SLRL, aunque si observó una tendencia a la significación en la SLE (HR1,60: p 0,088). Creemos que, probablemente la cantidad de pacientes incluidos en este análisis hace que no se alcancen resultados con estadificación significativa para estos dos eventos. Además, tras el estudio ajustado del ypN en función de la calidad del mesorrecto, no parece que se trate de un factor de confusión importante, que en el caso de haberlo incluido en el modelo multivariante, pudiera haber cambiado la conclusión final.

- **Margen radial circunferencial:**

Aunque el MRC aún no ha sido incluido en el sistema de estadificación TNM como un factor pronóstico, actualmente se debe tener en cuenta en el tratamiento del cáncer de recto como un elemento pronóstico fundamental en los resultados oncológicos. Varios estudios han mostrado de forma clara que un MRC menor a 1 mm es un factor independiente predictor de recidiva local y de supervivencia global (41, 74, 75).

Kelly et al (237) estudiaron el impacto del MRC en la supervivencia analizando a 1.561 pacientes con CRLA estadio III. El 14,9% tuvieron un MRC <1mm; el 23,7% entre 1-5mm; el 18,4% entre 5-10mm y el 43% >10mm, atendiendo a esto la SG a los 5 años fue del 43,2%; 51,7%; 66,6% y 66% respectivamente. Al comparar el riesgo de los pacientes con MRC >10mm con los MRC<1mm se encontró que el riesgo ajustado de mortalidad se incrementó significativamente (HR 1,61; p <0,001). Y al compáralo con los que tenía un MRC 1-5mm también aumentó aunque en menor medida el riesgo de muerte (HR1,35; p 0,005). No se encontró riesgo añadido para los pacientes con MRC entre 5-10mm (HR 1,02; p 0,873).

Lin et al (238) revisaron prospectivamente 348 pacientes sometidos a una cirugía potencialmente curativa de cáncer de recto y evaluaron la influencia del margen de resección circunferencial sobre los resultados oncológicos a 5 años. Los resultados mostraron que el 3,7% de los pacientes tenía un MRC <1mm. La tasa de RL y a distancia en los pacientes con un MRC afecto fue del 15,4% y 61,5%, respectivamente; significativamente mayor que la de los pacientes con MRC libre que fue 1,8% y 13,4 % respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis multivariante concluyeron que un margen de resección circunferencial de ≤ 1 mm se comporta como un factor pronóstico independiente negativo para la supervivencia específica del cáncer, la recidiva local y la metástasis a distancia.

En consonancia absoluta con los hallazgos de la literatura, y a pesar de que en nuestro estudio solo tenemos a 8 pacientes en toda la serie (1,6%) con un MRC afecto, en el análisis univariante la presencia de un MRC+ se asocio a peores resultados en los tres eventos resultados, en la SG (HR7,12 $p < 0,001$), en la SLE (HR5,72, $p < 0,001$) y en la SLRL (HR7,69, $p < 0,001$). Además, tras ajustar por el MRC en el análisis multivariante se mantiene el efecto independiente del ypN como factor pronóstico.

- **Regresión tumoral tras neoadyuvancia (TRG):**

La respuesta patológica y “downstaging” a la QRT preoperatoria es uno de los factores más importantes relacionados con la recurrencia. Varios trabajos han demostrado que una respuesta patológica completa (pRC) o mayor del 95% tras QT- RT es un factor predictivo de la baja tasa de recidiva local y de buen pronóstico (201). De forma similar, tal y como han estudiado Gavioli et al (239), la enfermedad residual mínima está asociada a un pronóstico mejor que la enfermedad residual macroscópica.

En nuestra serie, la regresión tumoral medida según la escala de Rödel y clasificada en buena respuesta al tratamiento neoadyuvante (TRG3-4) o mala (TRG1-2), influyó en el análisis univariante en la supervivencia global (HR 1,55: p 0,004), en la SLE (HR 2,66; $p < 0,001$) y en la SLRL (HR 3,16; p 0,002). En el análisis multivariante el efecto ajustado por el TRG del ypN+ no modificó el resultado, con lo cual se mantiene el efecto

independiente del ypN como factor pronóstico.

La clasificación ypTNM combinada con el AJCC-TRG puede evaluar con mayor precisión el pronóstico de los pacientes con CRLA y seleccionar al subgrupo de pacientes con peor pronóstico y mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia. La combinación de ambos tiene una gran importancia clínica para guiar la terapia adyuvante postoperatoria individualizada (217)

- **Invasión Perineural y linfovascular:**

Según la literatura, la invasión venosa, y la invasión linfática son factores de mal pronóstico independientes (240). La invasión perineural también está asociada a un peor pronóstico (241). Dada su importancia como factores predictivos pronóstico, ambos se han incluidos en la definición de cáncer estadio II de alto riesgo de la *American Society of clinical Oncology* (ASCO), NCCN y de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO). La presencia de estos factores de alto riesgo puede condicionar el uso de la quimioterapia adyuvante.

En nuestro estudio se constató la presencia de invasión perineural en el 8,1 % de los pacientes ypN0 frente al 48,7 % de los ypN+. La presencia de invasión linfovascular se detectó en el 7,6 de los ypN0 frente al 54,5 % de los ypN+ ($p<0,001$). Esta distribución, sirve una vez más de argumento para explicar que los pacientes ypN+ tiene una biología tumoral más agresiva que los ypN0.

En sintonía con la literatura, la presencia de estas dos condiciones anatomopatológicas también son factores pronóstico relevantes para los resultados oncológicos de nuestra serie. En el análisis univariante, la presencia de invasión perineural, afectó de forma negativa a la SG (HR2,57 $p<0,001$), a la SLE (HR2,95 $p<0,001$), y a la SLRL (HR2,47 $p0,013$). De la misma manera afecto a dichos eventos la presencia de invasión linfovascular SG (HR1,88 $p0,004$), a la SLE (HR2,73 $p<0,001$), y a la SLRL

(HR2,36 p 0,018).

El estudio del efecto del ypN ajustado de forma individual en función de la invasión perineural y linfovascular, obtuvo unos valores similares al efecto bruto de ypN sobre los eventos finales (SG, SLE, SLRL), por lo cual no parecen que se traten de factores de confusión importantes, que en el caso de haberlos incluido en el análisis multivariante, pudieran haber cambiado la conclusión final.

5.4. TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL CRLA TRATADO CON QRT NEOADYUVANTE.

El 75,8% de los pacientes de esta serie recibieron quimioterapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico. La distribución por grupos reveló diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p < 0,01$), aunque es cierto que en ambos grupos la mayoría de pacientes recibió QT adyuvante, se observa que en los ypN0 el 26,8% no la recibió y en el grupo ypN+ sólo el 14,8%, debido a que es lógico pensar que si en algún paciente se decide no administrarla será en el grupo de aquellos radiosensibles que han esterilizado los ganglios (ypN0).

En el análisis univariante, la QT adyuvante resultó una variable asociada sólo con la supervivencia global duplicando el riesgo de mortalidad en los pacientes en los que no se administró, SG (HR 2,08 $p < 0,001$). Esto debería interpretarse con cautela, ya que a que esta sujeto a diferentes sesgos. Los pacientes que reciben QT adyuvante tras una EMT habitualmente son aquellos que no han tenido un postoperatorio tórpido con complicaciones. Además los pacientes con edad más avanzada o múltiples comorbilidades tampoco van a recibir tratamiento postoperatorio. No obstante, en este trabajo se incluyó en el análisis multivariante, ya que era una de las variables que no se distribuía de forma homogénea entre ambos grupos y porque es clínicamente relevante. Finalmente en nuestro estudio, en el análisis multivariante, tras ajustar por la administración de QT se mantiene el efecto independiente del ypN como factor pronóstico.

Tal y como se ha mencionado previamente, con la estandarización del tratamiento neoadyuvante y de la EMT se han conseguido reducir radicalmente las recidivas locales, representando el principal problema del cáncer de recto las recidivas a distancia (25-35%) (110). Por ello actualmente, extrapolando los resultados de la QT adyuvante en el colon, las principales guías terapéuticas como la ESMO (190) y NCCN (191) siguen recomendando su administración en pacientes con CRLA tratados con neoadyuvancia independientemente de los resultados anatomopatológicos. Así pues, todavía la indicación de recibir QT adyuvante se hace en función del estadio clínico (cTN) y no del estadio patológico (ypTN), a pesar de que este último ha demostrado tener un valor pronóstico predictivo superior al clínico (211, 216) en pacientes con CRLA tratados con QRT preoperatoria.

Sin embargo, el papel de la QT adyuvante en este contexto no está bien definido. Cinco ensayos clínicos recientes (242-245) no han demostrado beneficio en la adyuvancia con fluoropirimidinas en el pronóstico oncológico del CRLA. El ensayo *EORTC 22921* (243) aleatorizó a 1.011 pacientes y determinó que la administración de tratamiento sistémico adyuvante en pacientes que previamente habían recibido tratamiento neoadyuvante no muestra beneficio significativo en la SLE (HR 0,85; IC 0,68-1,04), ni en la SG (HR 0,87; IC 0,72-1,04), incluso en pacientes ypN+. El ensayo italiano *I-CNR-RT* (242) que aleatorizó a 635 pacientes con CRLA(T3-4/ cualquier N) a recibir o no tratamiento adyuvante no evidenció diferencias en la SG, en la SLE ni en la tasa de metástasis a distancia a 5 años. El ensayo fase III *CHRONICLE* (244) que randomizó a 113 pacientes de las mismas características a recibir Xelox adyuvante o no, tampoco consiguió demostrar diferencias significativas en la SLE ni SG, aunque este estudio finalizó antes de lo previsto por falta de acumulación de pacientes. El ensayo holandés fase III *PROCTOR-SCRIPT* (245) reclutó a 437 pacientes de 52 hospitales diferentes y los randomizó a recibir fluoropirimidina vs no recibir tratamiento adyuvante, y aunque por el mismo motivo que el estudio anterior tampoco completó el reclutamiento de pacientes planificado, los resultados tampoco consiguieron demostrar un beneficio significativo de la QT adyuvante en la SG,

la SLE y la tasa de recurrencia. Por último, el ensayo QUASAR (246), fue el único que mostró cierto beneficio en los pacientes tratados con QT adyuvante, aunque solo el 21% de los pacientes recibieron QT y además el estudio incluía pacientes con cáncer de colon y en menor proporción de recto.

No obstante, aunque estos ensayos tienen unos diseños robustos, están sujetos a importantes consideraciones a la hora de interpretar los resultados, ya que en la mayoría la adherencia al tratamiento es baja, en otros el tiempo de los estudios es largo por lo que la EMT no se realizaba de forma sistematizada hasta 1990 y por el mismo motivo la estadificación con RM y ecografía endorrectal tampoco se empleaba en los primeros años de los estudios y la última consideración es el retraso en la administración de la QT en muchos de los pacientes de este grupo en todos los ensayos.

Posteriormente, Breugnot et al realizaron un metanálisis (247) que incluyó 1.196 pacientes de los cuatro primeros ensayos mencionados previamente y la conclusión fue similar, que la administración de QT adyuvante no mejoró de forma significativa la SG ni la SLE ni la tasa de metástasis a distancia tras 7 años de seguimiento en pacientes con cáncer de recto ypTNM estadio II- III. Sin embargo sugieren que sí podría mejorar la SLE en pacientes con tumores localizados entre 15 a 10cm de margen anal. Hay que remarcar que este trabajo no incluyó el ensayo *QUASAR* que fue el único que mostró efectos positivos relacionados con la QT y que tampoco incluyó otros ensayos como el *ADORE* (248) o el del grupo alemán de Rödel *CAO/ARO/AIO-04* (249) que han encontrado beneficio significativo en SLE al añadir oxaliplatino. No obstante, otro metanálisis realizado por Bujko et al (250), que sí incluyó tanto a los 5 ensayos que comparaban QT adyuvante vs observación como además a 4 ensayos que comparaban QT adyuvante con fluoropirimidina sola vs fluoropirimidina + oxaliplatino (248, 249, 251, 252) y la conclusión también fue la misma. Por otra parte, una gran e importante revisión sistemática publicada en 2017 (253) que incluyó 8 ensayos fase III y dos fase II comparando la administración o no de QT adyuvante, de nuevo concluyó que no existen datos lo suficientemente robustos como para recomendar la administración de QT adyuvante de forma rutinaria en pacientes con CRLA tratados con neoadyuvancia. Además la mayoría de estudios de grandes bases de datos tampoco logran mostrar un claro beneficio en la en

la administración generalizada de QT postoperatoria (254, 255). En contraposición, existen metanálisis que observan beneficios en términos de SLE en la administración de QT postoperatoria (256-258).

Estos resultados podrían explicarse en parte porque al ser la cirugía del mesorrecto compleja e implicar recuperaciones más lentas en muchos pacientes se retrasa su administración; a que la neoadyuvancia puede obligar a administrar dosis reducidas de QT adyuvante; a que el colon y el recto son patologías diferentes con distinto origen embriológico, diferentes consideraciones anatómicas y biológicas; y en parte también se podría justificar porque se administra el mismo tipo de QT adyuvante a los pacientes ypN0 como a los ypN+. En este sentido habría que plantearse que hay pacientes que están siendo sobretratados con una QT adyuvante (ypN0 sin otros factores de riesgo sobreañadidos) o a la inversa, pacientes ypN+ con CGL altos u otros factores de riesgo adicionales, que deberían recibir un tratamiento adyuvante diferente y más intenso (188, 189, 259).

Por tanto a día de hoy, la administración o no de QT adyuvante en pacientes con CRLA tratados con neoadyuvancia seguido de EMT se ha convertido en un dilema, ya que la QT se asocia a una toxicidad sistémica no desdeñable y a una disminución de la calidad de vida del paciente (260).

Teniendo en cuenta que el estadio ypN es el factor pronóstico independiente mas importante y discriminativo (88), resultaría lógico pensar que aquellos pacientes ypN+ deberían recibir un tratamiento adyuvante “a medida” o diferente respecto a aquellos que no han mostrado radioquimioresistencia (ypN0). Incluso, como hemos explicado previamente muchos autores han propuesto diferentes valores de corte para CGL, discriminando entre los pacientes de bajo y alto riesgo (incluso en pacientes con menos de 12 ganglios analizados) lo cual podría ser una herramienta útil para ayudar a seleccionar a los pacientes que se pudieran beneficiar de un tratamiento adyuvante proporcional al riesgo. Por este motivo diferentes autores han analizado el valor de la QT adyuvante en función del estadio ganglionar patológico ypN0 o ypN+ concluyendo que podría ser innecesaria en los pacientes ypN- independientemente del estadio ypT (189, 261-263).

El papel de la QT adyuvante para pacientes ypN0 fue cuestionado por primera vez por Fietkau et al (264). En su estudio, la SLE para pacientes sin metástasis en los ganglios linfáticos (ypN0) fue excelente, independientemente de si habían recibido QT postoperatoria o no. Resultados similares fueron los reportados por Kiran et al (189), cuyo estudio en la clínica Cleveland incluyó 128 casos de CRLA con ypT0-4N0. Entre estos, 58 casos recibieron QT adyuvante y 70 no. Las tasas de recurrencia local (p 1.00), SLE (p 0.41) y SG (p 0.52) fueron comparables entre los dos grupos. Por lo tanto, el autor se opuso a la administración rutinaria de QT adyuvante para pacientes con CRLA ypN0. El grupo chino de Chen et al (262) tras analizar a 225 pacientes tratados con neoadyuvancia también concluyó que los pacientes ypN0 no se benefician de la QT adyuvante independientemente del ypT. De Stefano (261) propuso que los pacientes ypN+ deberían recibir una QT adyuvante intensificada.

No obstante, debido a que el estadio ypT, también es un factor pronóstico importante, diversos autores han comenzado a seleccionar pacientes ypN0 a los que evitar la QT adyuvante en función del ypT. Huh JW et al (265) realizaron un análisis de subgrupos adicional al ypN0 y encontraron que la QT adyuvante no mejoró significativamente la supervivencia de los pacientes con ypT0-2N0. No presentaron los resultados para aquellos con ypT3-4N0. Por otra parte, las tasas de recurrencia para 324 pacientes ypN0 fueron analizadas por Govindarajan et al (266), y los resultados por grupos fueron: ypT0N0 2.7%, ypT1-2N0 12.3%, y ypT3-4N0 24.2%. Aunque la SLE a 5 años fue comparable entre los pacientes que recibieron QT adyuvante y los que no lo hicieron, en los subgrupos de ypT0N0, ypT1-2N0, y ypT3-4N0, el análisis multivariante mostró que la estadificación patológica era el factor que estaba más fuertemente asociado a la recurrencia (ypT3-4 vs ypT1-2, p <0,0001) y que el valor de la QT adyuvante para ypT3-4N0 necesitaba más investigación. Otro grupo, el de Lu et al (267) estudiaron a 110 pacientes ypT2-N0 de los cuales el 53,2% recibió QT adyuvante y 46,8% no, y tras 5 años de seguimiento no observaron diferencias significativas en la SG (92,1% vs 86,3% p 0,375) y la SLE (80,9% vs 74,7% p 0,533). You et al (268) estudiaron a 160 pacientes ypN0 y también observaron mejoría en la SG y la SLE en el subgrupo de pacientes ypT3-T4 a los que se les administró QT adyuvante mientras que no hubo diferencias en los ypT0-2. Por último, el metanálisis de Bujko et al (259) también mostró que la QT

adyuvante no aporta beneficio en la SG en los pacientes ypT0-2/ N0.

Con el fin de personalizar el tratamiento adyuvante para cada paciente es imprescindible atender a la biología tumoral. Aunque se vislumbra que en un futuro el tratamiento vendrá determinado por el ADN de los tumores y podremos predecir que pacientes responderán a la RT preoperatoria y cuales no, o cuales se beneficiaran de un tipo de QT u otra, de momento la Medicina molecular tiene un largo recorrido hasta llegar a este punto por lo que actualmente tenemos que basarnos en otros datos que nos orienten a la biología tumoral y a la carga mutacional. Así pues, a día de hoy, en la literatura y también en nuestro estudio es incuestionable que los pacientes ypN+ tienen neoplasias con una biología tumoral más agresiva que los ypN0. En nuestra serie, los pacientes ypN+ tienen mayor tasa ypT3- T4 (75,9% vs 35,8% respectivamente $p<0,001$) que los ypN0, mayor cantidad de pacientes sin “downstaging” tumoral (59,6% vs 25,5% $p<0,001$), mayor tasa de pacientes con poca regresión tumoral (TRG 1-2) (84% vs 42,2% $p<0,001$) y mayor proporción de pacientes con invasión perineural (48,7 % vs 8,1% $p<0,001$) y linfovascular (54,5% vs 7,6% $p<0,001$), todos ellos asociados en el análisis univariante a peores resultados oncológicos (SG, SLE y SLRL) de forma estadísticamente significativa. A su vez, al ser tumores más agresivos suelen ser más voluminosos y la cirugía radical más compleja y demandante, en ocasiones disminuyendo los índices de calidad. En los pacientes ypN+ de esta serie, la calidad del mesorecto fue subóptima en el 47,7 % mientras que en los ypN0 fue en el 30% (p 0,012), esto se tradujo en el análisis univariante en un aumento de la mortalidad del 1,8 veces mas. El MRC aunque estuvo afecto en muy pocos pacientes, de nuevo fue más elevado en el grupo ypN+(5 pacientes 4,7% frente a 3 pacientes , 0,8% en los ypN0) y se relacionó con mayor mortalidad (HR7,12 $p <0.001$), mayor recidiva global (HR 5,72 $p <0.001$), y mayor RL (HR7,69 $p <0.001$).

Dado que el estadio ganglionar patológico es uno de los factores pronóstico con mayor impacto en los resultados oncológicos al largo plazo (88, 210), a raíz de este estudio se podría sugerir realizar un seguimiento estrecho evitando la QT adyuvante en pacientes excelentes respondedores ypN- que además no tengan ningún otro factor que sugiera una biología tumoral agresiva y si asimismo, la cirugía hubiera cumplido los índices de calidad.

En el otro extremo también se sugiere que los pacientes ypN+ con mayor carga tumoral ganglionar, es decir con CGL elevados, deberían recibir una QT adyuvante personalizada o adaptada al riesgo, diferente a la convencional y más intensa que el resto de pacientes (261) ya que en esta tesis se identifica un valor discriminatorio del ypN+ como indicador de quimio-radio-resistencia en población de cáncer de recto migrante, que tiene un impacto oncológico en el menor control de la enfermedad. Y entre ambos extremos existe un grupo intermedio de pacientes catalogados como respondedores a la QRT preoperatoria y sensibles a la terapia de inducción con oxalilpatino (ypN0, TRG3-4 pero que a diferencia del primer grupo sí presentan otros factores de mal pronóstico) que tal que como señala Calvo et al (269) en un estudio reciente se beneficiarían de QT adyuvante con oxaliplatino si se alcanza suficiente dosis acumulada (>5 ciclos).

No obstante, hasta ahora no hay estudios prospectivos aleatorizados que comparen la administración o no de QT adyuvante en función de grupos de pacientes ypN+/ypN- o dentro de los pacientes ypN0 según tengan otros factores asociados a una biología tumoral más o menos agresiva. Y tampoco existen estudios que comparen el tipo esquema terapéutico dentro de los pacientes ypN+ según tengan un CGL bajo/ CGL alto. Por tanto, en la práctica clínica, para tal efecto, serán necesarios ensayos clínicos futuros para poder llegar a encontrar dichas terapias dirigidas y ajustadas según el riesgo y el pronóstico oncológico.

6. CONCLUSIONES.

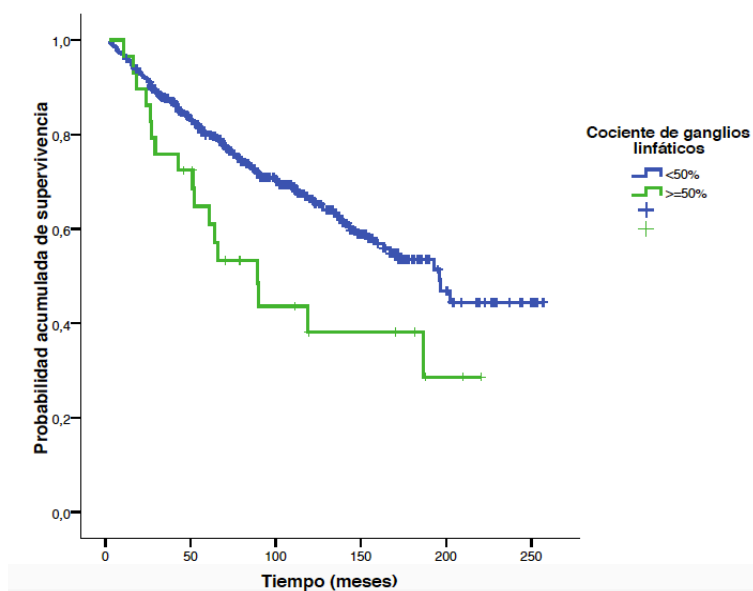
CONCLUSIONES:

1. El estadio ganglionar patológico post-neoadyuvancia (ypN) puede ser considerado un factor pronóstico independiente relacionado con los resultados oncológicos evolutivos a largo plazo en el cáncer de recto localmente avanzado.
2. La supervivencia global analizada mediante regresión de cox según el modelo multivariante explicativo se relaciona de forma significativa con distintos factores clínico patológicos como son: el estadio ganglionar patológico (ypN), la edad del paciente, el margen radial circunferencial (MRC) y la administración de quimioterapia adyuvante.
3. El cociente de ganglios linfáticos afectados aparece como un indicador pronóstico significativo en el análisis univariante para la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recidiva local. Este dato sugiere que podría ser oportuno incluirlo de forma sistematizada en los protocolos de cáncer de recto, en todas las unidades de cirugía colorrectal.
4. Los resultados oncológicos a largo plazo de esta serie de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con QRT neoadyuvante seguida de cirugía radical se asemejan a los ya publicados en la literatura por los principales grupos de expertos.

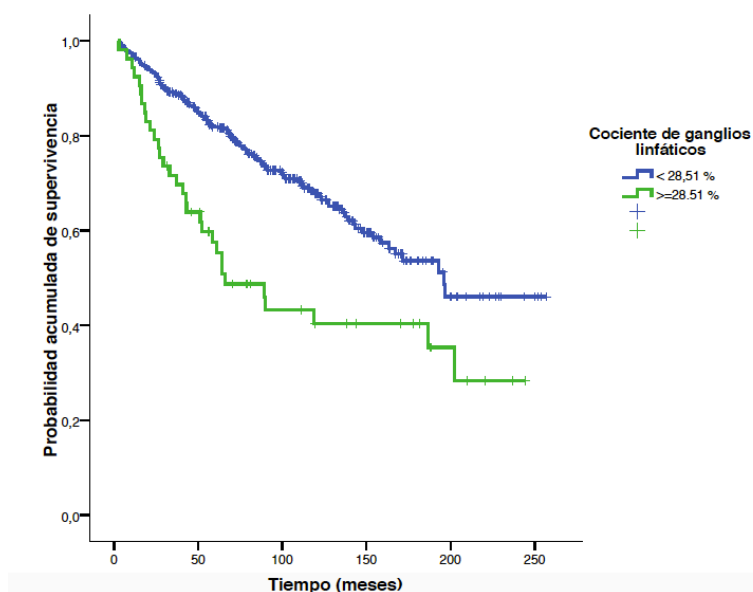
7. ANEXOS

Anexo I. Curvas Kaplan- Meier para el Cociente ganglios linfáticos afectos (CGL):

❖ Supervivencia Global (SG):

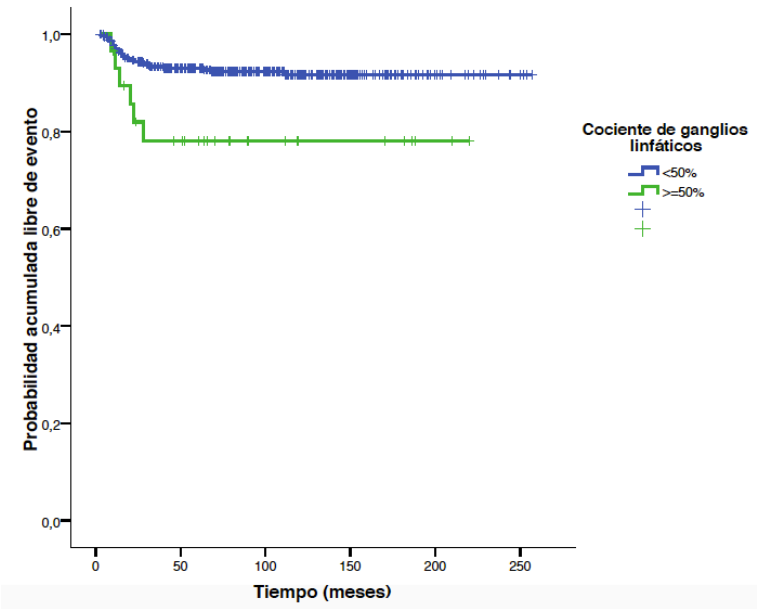


Curva Kaplan- Meier para SG según CGL 50%

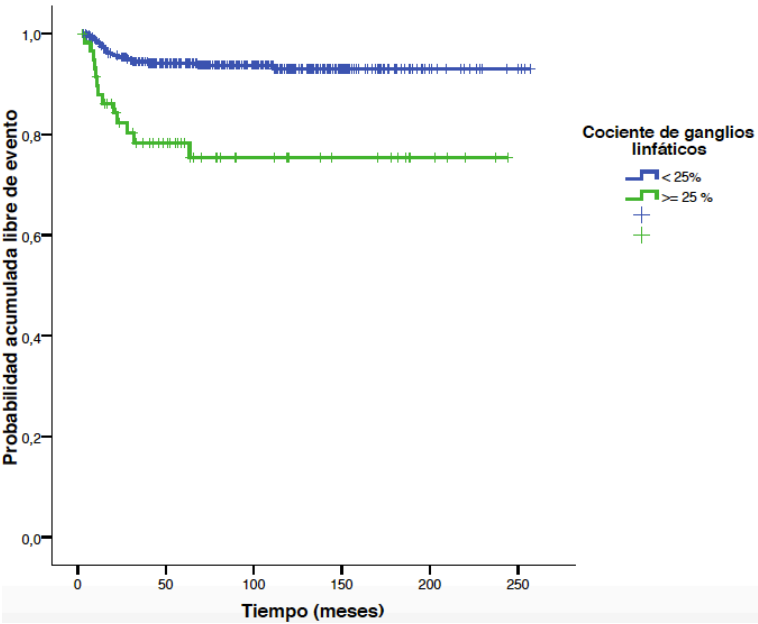


Curva Kaplan- Meier para SG según CGL 28,5%

❖ Supervivencia libre de recidiva local (SLRL):

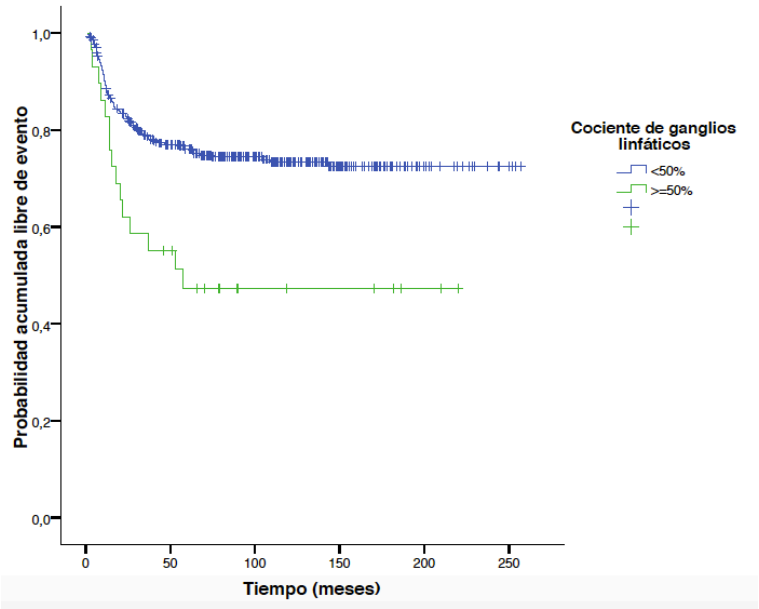


Curva Kaplan- Meier para SLRL según CGL 50%

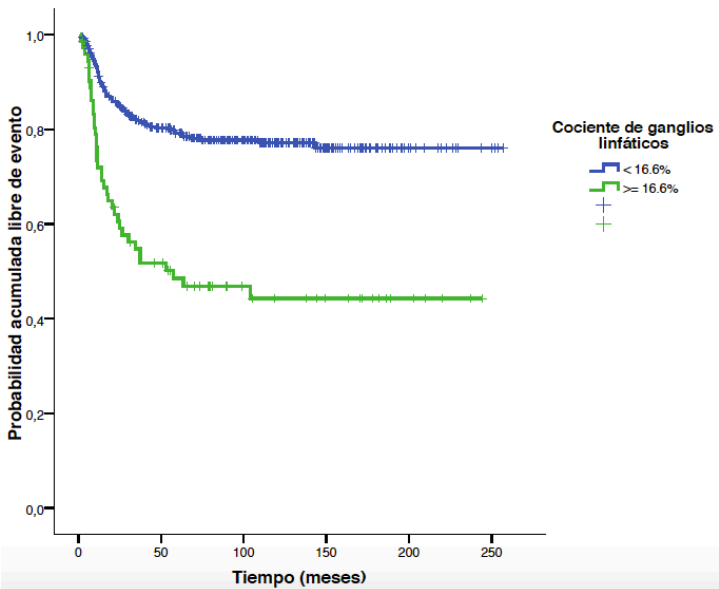


Curva Kaplan- Meier para SLRL según CGL 25%

❖ Supervivencia libre de enfermedad (SLE):



Curva Kaplan- Meier para SLE según CGL 50%



Curva Kaplan- Meier para SLRL según CGL 16,6%

Anexo II. TABLAS ANÁLISIS ESTRATIFICADO

| Análisis estratificado para la Supervivencia Global (SG) | | | | | | | | |
|--|----------------------------|------|-----|------------|------|------|-------|---------------|
| | | | | Mortalidad | IC | | | |
| Variable | | yp N | n | HR | Inf | Sup | p | p Interacción |
| Altura | Inferior | pn0 | 129 | 1 | | | | 0,671 |
| | | pn+ | 44 | 1,26 | 0,75 | 2,10 | 0,381 | |
| | Medio | pn0 | 200 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 51 | 1,73 | 1,06 | 2,81 | 0,027 | |
| | Superior | pn0 | 44 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 11 | 1,38 | 0,50 | 3,80 | 0,533 | |
| MRC | Libre | pn0 | 369 | 1 | | | | 0,448 |
| | | pn+ | 100 | 1,41 | 1,00 | 2,00 | 0,053 | |
| | Afecto | pn0 | 3 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 5 | 0,73 | 0,14 | 3,81 | 0,714 | |
| Resección R0 vs R1 | No | pn0 | 3 | 1 | | | | 0,981 |
| | | pn+ | 5 | 1,40 | 0,26 | 7,66 | 0,699 | |
| | Si | pn0 | 370 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 101 | 1,43 | 1,01 | 2,02 | 0,042 | |
| TRG | 3-4 | pn0 | 215 | 1 | | | | 0,854 |
| | | pn+ | 17 | 1,41 | 0,61 | 3,25 | 0,421 | |
| | 1-2 | pn0 | 155 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 88 | 1,29 | 0,87 | 1,91 | 0,199 | |
| Inv. Perineural | No | pn0 | 235 | 1 | | | | 0,584 |
| | | pn+ | 40 | 1,58 | 0,86 | 2,87 | 0,138 | |
| | Si | pn0 | 20 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 37 | 2,09 | 0,93 | 4,70 | 0,075 | |
| Inv.Linfovascular | No | pn0 | 241 | 1 | | | | 0,775 |
| | | pn+ | 35 | 1,90 | 1,08 | 3,32 | 0,025 | |
| | Si | pn0 | 19 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 41 | 1,64 | 0,71 | 3,80 | 0,250 | |
| Calidad Mesorrecto | Incompleto + casi completo | pn0 | 49 | 1 | | | | 0,476 |
| | | pn+ | 30 | 1,31 | 0,61 | 2,81 | 0,482 | |
| | Completo | pn0 | 114 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 34 | 1,93 | 0,93 | 4,00 | 0,078 | |
| QT Aduvante | No | pn0 | 95 | 1 | | | | 0,997 |
| | | pn+ | 14 | 1,71 | 0,87 | 3,36 | 0,119 | |
| | Si | pn0 | 278 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 92 | 1,71 | 1,16 | 2,53 | 0,007 | |

| Análisis estratificado para la Supervivencia libre de enfermedad (SLE) | | | | | | | | |
|--|----------------------------|------|-----|-----------------|------|------|-------|---------------|
| | | | | Recidiva Global | IC | | | |
| Variable | | yp N | n | HR | Inf | Sup | p | p Interacción |
| Altura | Inferior | pn0 | 129 | 1 | | | | 0,481 |
| | | pn+ | 44 | 1,96 | 1,11 | 3,48 | 0,021 | |
| | Medio | pn0 | 200 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 51 | 3,06 | 1,86 | 5,05 | 0,000 | |
| | Superior | pn0 | 44 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 11 | 2,02 | 0,70 | 5,82 | 0,193 | |
| MRC | Libre | pn0 | 369 | 1 | | | | 0,369 |
| | | pn+ | 100 | 2,40 | 1,67 | 3,47 | 0,000 | |
| | Afecto | pn0 | 3 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 5 | 1,08 | 0,20 | 5,93 | 0,926 | |
| Resección R0vsR1 | No | pn0 | 3 | 1 | | | | 0,233 |
| | | pn+ | 5 | 0,81 | 0,13 | 4,83 | 0,813 | |
| | Si | pn0 | 370 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 101 | 2,45 | 1,70 | 3,52 | 0,000 | |
| TRG | 3-4 | pn0 | 215 | 1 | | | | 0,399 |
| | | pn+ | 17 | 2,63 | 1,10 | 6,30 | 0,030 | |
| | 1-2 | pn0 | 155 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 88 | 1,74 | 1,15 | 2,62 | 0,008 | |
| Inv. Perineural | No | pn0 | 235 | 1 | | | | 0,620 |
| | | pn+ | 40 | 1,86 | 1,04 | 3,30 | 0,036 | |
| | Si | pn0 | 20 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 37 | 2,41 | 1,03 | 5,64 | 0,043 | |
| Inv.Linfovascular | No | pn0 | 241 | 1 | | | | 0,847 |
| | | pn+ | 35 | 1,67 | 0,89 | 3,12 | 0,109 | |
| | Si | pn0 | 19 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 41 | 1,85 | 0,79 | 4,32 | 0,154 | |
| Calidad mesorrecto | Incompleto + casi completo | pn0 | 49 | 1 | | | | 0,387 |
| | | pn+ | 30 | 2,90 | 1,29 | 6,54 | 0,010 | |
| | Completo | pn0 | 114 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 34 | 1,78 | 0,83 | 3,80 | 0,138 | |
| QT Adyuvante | No | pn0 | 95 | 1 | | | | 0,936 |
| | | pn+ | 14 | 2,68 | 1,16 | 6,21 | 0,021 | |
| | Si | pn0 | 278 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 92 | 2,58 | 1,73 | 3,85 | 0,000 | |

| Análisis estratificada para supervivencia libre de Recidiva local (SLRL) | | | | | | | | |
|--|----------------------------|------|-----|----------------|------|-------|-------|---------------|
| | | | | Recidiva local | IC | | | |
| Variable | | yp N | n | HR | Inf | Sup | p | p Interacción |
| Altura | Inferior | pn0 | 129 | 1 | | | | 0,848 |
| | | pn+ | 44 | 3,06 | 1,15 | 8,16 | 0,025 | |
| | Medio | pn0 | 200 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 51 | 2,69 | 1,11 | 6,48 | 0,028 | |
| | Superior | pn0 | 44 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 11 | 1,49 | 0,15 | 14,30 | 0,731 | |
| MRC | Libre | pn0 | 369 | 1 | | | | 0,294 |
| | | pn+ | 100 | 2,61 | 1,36 | 5,01 | 0,004 | |
| | Afecto | pn0 | 3 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 5 | 0,69 | 0,06 | 7,62 | 0,761 | |
| Resección R0vsR1 | No | pn0 | 3 | 1 | | | | 0,416 |
| | | pn+ | 5 | 0,92 | 0,08 | 10,17 | 0,945 | |
| | Si | pn0 | 370 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 101 | 2,58 | 1,35 | 4,95 | 0,004 | |
| TRG | 3-4 | pn0 | 215 | 1 | | | | 0,444 |
| | | pn+ | 17 | 3,42 | 0,73 | 16,12 | 0,120 | |
| | 1-2 | pn0 | 155 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 88 | 1,76 | 0,87 | 3,56 | 0,116 | |
| Inv. Perineural | No | pn0 | 235 | 1 | | | | 0,427 |
| | | pn+ | 40 | 2,92 | 1,26 | 6,77 | 0,012 | |
| | Si | pn0 | 20 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 37 | 1,53 | 0,40 | 5,93 | 0,536 | |
| Inv. Linfovacular | No | pn0 | 241 | 1 | | | | 0,678 |
| | | pn+ | 35 | 3,05 | 1,26 | 7,35 | 0,013 | |
| | Si | pn0 | 19 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 41 | 2,09 | 0,44 | 9,84 | 0,351 | |
| Calidad Mesorrecto | Incompleto + casi completo | pn0 | 49 | 1 | | | | 0,785 |
| | | pn+ | 30 | 2,74 | 0,46 | 16,40 | 0,270 | |
| | Completo | pn0 | 114 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 34 | 2,02 | 0,59 | 6,92 | 0,260 | |
| QT Adyuvante | No | pn0 | 95 | 1 | | | | 0,674 |
| | | pn+ | 14 | 3,82 | 1,18 | 12,43 | 0,026 | |
| | Si | pn0 | 278 | 1 | | | | |
| | | pn+ | 92 | 2,84 | 1,35 | 5,96 | 0,006 | |

Anexo III. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO

| VARIABLE | TIPO | CATEGORÍAS |
|--|------------------------------|--|
| ALTERACION RADIOLÓGICA PRESACRA (VARIABLE PRINCIPAL) | Nominal | 0-No 1-Sí |
| PACIENTE | Nominal | |
| Nº HISTORIA | Nominal | |
| EDAD | Cuantitativa Discreta (años) | |
| SEXO | Nominal | |
| FECHA DIAGNÓSTICO | Temporal | dd.mm.aa |
| DISTANCIA AL MARGEN | Cuantitativa Discreta (cm) | |
| SEGMENTO AFECTO | Nominal | 1- Inferior 2- Medio 3- Superior |
| HISTOLOGÍA | Nominal | 1- Adenocarcinoma 2- Otros |
| GRADO HISTOLÓGICO | Ordinal | 1- G1 2- G2 3- G3 0- Desconocido |
| ESTADIO T PREOPERATORIO | Ordinal | 2- T2 3- T3 4- T4 9- Tx |
| ESTADIO N PREOPERATORIO | Ordinal | 0- N0 1- N+ 9- Nx |
| DIAGNÓSTICO N PREOPERATORIO | Nominal | 1- EER 2- TAC 3- RMN 4- PET-TAC 9- Desconocido |
| ESTADIO TNM PREOPERATORIO | Ordinal | 0- Estadio II 1- Estadio III 9- Desconocido |
| GRUPO DE QUIMIOTERAPIA | Nominal | 1- 5FU infusión continua 2- Tegafur oral a dosis altas 3- FOLFOX4-Tegafur 4- No quimioterapia |
| TEGAFUR COMPLETO | Nominal | 0- No 1-Sí |
| DOSIS DE RADIOTERAPIA | Cuantitativa continua (cGy) | |

| | | |
|------------------------------|----------|---|
| GRADO DE RECTITIS AGUDA | Ordinal | 0- No rectitis 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido |
| GRADO DE ENTERITIS AGUDA | Ordinal | 0- No enteritis 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido |
| GRADO DE CISTITIS AGUDA | Ordinal | 0- No rectitis 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido |
| GRADO DE DERMITIS AGUDA | Ordinal | 0- No rectitis 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido |
| FECHA DE LA CIRUGÍA | Temporal | dd.mm.aa |
| TÉCNICA LAPAROSCÓPICA | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| TÉCNICA QUIRÚRGICA | Nominal | 1- Amputación Abdomino- Perineal 2- Resección Anterior 3- Resección Anterior Baja 4- Resección Anterior UltraBaja 5- Resección Endoscópica 6- Exanteración 7- Otros 9- Desconocido |
| HORA DE INICIO DE LA CIRUGÍA | Temporal | hh.mm |
| HORA DE FIN DE LA CIRUGIA | Temporal | hh.mm |
| RESECCIÓN MESORRECTAL | Nominal | 0- Incompleto 1- Casi completo 2- Completo 3- No valorable 9- Desconocido |

| | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|---|
| ASA | Ordinal | 1- ASA 1 2- ASA 2 3- ASA 3 4- ASA 4 9- Desconocido |
| COLOCACIÓN DE ESTOMA | Nominal | 0- No 1- Si, definitivo 2- Si, transitoria 9- Desconocido |
| FECHA DE ALTA HOSPITALARIA | Temporal | dd.mm.aa |
| COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| TIPO DE COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA | Nominal | 0- No complicación 1- Infección 2- Sangrado/Hematoma 3- Ileo/obstrucción 4- Dehiscencia 5- Fístula 6- Perforación 7- Complicación médica 9- Desconocido |
| TRATAMIENTO DE LA COMPLICACIÓN | Nominal | 0- No procede 1- Conservador 2- Quirúrgico 3- Desconocido |
| EVENTOS PRO-INFLAMATORIOS | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| MUERTE POR COMPLICACIÓN | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| ENERGIA ELECTRONES IORT | Cuantitativa Discreta (MeV) | |
| CONO IORT | Cuantitativa Discreta (centímetros) | |
| BISEL IORT | Cuantitativa Discreta (grados) | |
| DOSIS DE IORT | | |
| QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| TIPO DE QUIMIOTERAPIA | Nominal | 0- No QT adyuvante |

| | | |
|-----------------------------------|----------------------------|--|
| ADYUVANTE | | 1- MAYO 2- FOLFOX 3- XELODA 4- FOLFIRI 5- XELOX 6- OTROS 9- DESCONOCIDO |
| Nº DE CICLOS DE QT ADYUVANTE | Cuantitativa Discreta | |
| DISTANCIA AL MARGEN QUIRÚRGICO | Cuantitativa Continua (mm) | |
| MARGEN RADIAL LIBRE | Cuantitativa Continua (mm) | |
| MARGEN DISTAL LIBRE | Cuantitativa Continua (mm) | |
| RESECCIÓN COMPLETA | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| INVASIÓN PERINEURAL | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| INVASIÓN VASCULAR | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| ESTADIO T POSTOPERATORIO | Ordinal | 0- T0 1- T1 2- T2 3- T3 4- T4 9- Tx |
| ESTADIO N POSTOPERATORIO | Ordinal | 0- N0 1- N+ 9- Nx |
| DOWNSTAGING T | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| DOWNSTAGING N | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| RESIDUO TUMORAL | Nominal | 0- No 1- Si 9- Desconocido |
| GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL | Ordinal | 0- Ausencia de regresión 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido |
| GANGLIOS EXTIRPADOS | Cuantitativa Discreta | |
| GANGLIOS POSITIVOS | Cuantitativa Discreta | |
| RECIDIVA | Nominal | 0- No 1- Si |

| | | |
|---|----------|---|
| | | 2- Persistencia 9- Desconocido |
| TIPO DE RECIDIVA | Nominal | 0- No 1- Local 2- Sistémica 3- Mixta 4- Regional 9- Desconocido |
| RECIDIVA MIXTA | Nominal | 0- No 1- Sincrónica 2- Metacrónica 9- Desconocido |
| FECHA DE LA RECIDIVA | Temporal | dd.mm.aa |
| FECHA DE LA METÁSTASIS | Temporal | dd.mm.aa |
| FECHA DE LA RECIDIVA LOCAL | Temporal | dd.mm.aa |
| RESCATE DE LA RECIDIVA | Nominal | 0- Cuidados Paliativos 1- Cirugía+QT+RT 2- Cirugía + QT 3- Cirugía + RT 4- Cirugía 5- RT+QT 6- QT 7- Otros 9- Desconocido |
| LOCALIZACIÓN RECIDIVA SISTÉMICA | Nominal | 0- Ninguna 1- Pulmonares 2- Hepáticas 3- Cerebrales 4- Óseas 5- Ganglionares 6- Peritoneales 7- Múltiples 9- Des |
| LOCALIZACIÓN DE LA RECIDIVA LOCAL (MSKCC) | Nominal | 0- No recidiva local 1- Anterior 2- Central 3- Lateral 4- Posterior 9- Desconocido |
| SÍNTOMAS DE LA RECIDIVA LOCAL | Nominal | 0- No síntomas 1- Dolor 2- Hemorradia 3- Tenesmo 4- Otros 5- Mixto |

| | | |
|--|-----------------------------|---|
| | | 6- Desconocida 7- Fístula/infecciones 8- Obstrucción intestinal 9- No recidiva local |
| FECHA DE LA <i>RAPA</i> | Temporal | dd.mm.aa |
| TIPO DE <i>RAPA</i> | | 0- No <i>RAPA</i> 1- Recidiva Presacra 2- Masas no maligna 3- Tejido fibrocicatrial 9- Desconocido |
| TAMAÑO EJE X AL DIAGNÓSTICO | Cuantitativa Continua (mm) | |
| TAMAÑO EJE Y AL DIAGNÓSTICO | Cuantitativa Continua (mm) | |
| TAMAÑO EJE Z AL DIAGNÓSTICO | Cuantitativa Continua (mm) | |
| PRESENCIA DE LÍQUIDO, AIRE e INFILTRACIÓN | Nominal | 0- No procede 1- Gas 2- Líquido 3- Infiltración 9- Desconocido |
| FECHA ÚLTIMA VALORACIÓN <i>RAPA</i> | Temporal | |
| TAMAÑO EJE X ÚLTIMA VALORACIÓN <i>RAPA</i> | Cuantitativa Continua (mm) | |
| TAMAÑO EJE Y ÚLTIMA VALORACIÓN <i>RAPA</i> | Cuantitativa Continua (mm) | |
| TAMAÑO EJE Z ÚLTIMA VALORACIÓN <i>RAPA</i> | Cuantitativa Continua (mm) | |
| STATUS | Nominal | 1- Viva sin enfermedad 2- Viva con enfermedad 3- Muerto sin enfermedad 4- Muerto con enfermedad 9- Desconocido. |
| FECHA ÚLTIMA NOTICIAS | Temporal | dd.mm.aa |
| FECHA DE EXITUS | Temporal | dd.mm.aa |
| VOLUMEN DE LA MASAS AL DIAGNÓSTICO | Cuantitativa Continua (cm3) | |
| VOLUMEN DE LA MASAS EN ÚLTIMO TC DE REVISIÓN | Cuantitativa Continua (cm3) | |
| CRECIMIENTO DE LA MASA | | 0-NO 1- SI 9- Desconocido |
| FECHA SG | Temporal | dd.mm.aa |
| FECHA SLE | Temporal | dd.mm.aa |
| FECHA SLRL | Temporal | dd.mm.aa |
| SEGUIMIENTO SG | Cuantitativa Continua | |
| SEGUIMIENTO SLE | Cuantitativa Continua | |
| SEGUIMIENTO SLRL | Cuantitativa Continua | |

8. ACRÓNIMOS

ACRÓNIMOS:

AP: anatomía patológica
AAP: amputación abdominoperineal.
AAS: ácido acetil salicílico.
ABACO: actualización bases en coloproctología.
ADC: adenocarcinoma.
AECp: asociación española de coloproctología.
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.
AJCC: American Joint Committee on Cancer.
ASCO: American Society of Clinical Oncology.
cT/cN: clínico.
cGy: centigrays.
cm: centímetros.
CRM: circumferential radial margin.
CCR: cáncer colorrectal.
CEA: antígeno carcinoembrionario.
CRLA: cáncer de recto localmente avanzado.
DM: diabetes mellitus.
DFS: disease-free survival
EAE: esfínter anal externo.
EAI: esfínter anal interno.
EER: ecografía endorrectal.
EMT: escisión mesorrectal total.
ESMO: European Society for Medical Oncology
FMR: fascia mesorrectal
HR: hazard ratio.
IC: intervalo de confianza.
IMC: índice de masa corporal.
LARC: locally advanced rectal cancer
LRFS: local recurrence-free survival
MCE: muerto con enfermedad.
ml: mililitros.
mm: milímetros.
MRC: margen de resección circunferencial.
MSE: muerto sin enfermedad.
NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
OS: overall survival
PET-TAC: tomografía con emisión de positrones – tomografía axial computarizada.

pT/ pN: patológico.

PROSPECT trial: Preoperative Radiation or Selective Preoperative Radiation an Evaluation before chemotherapy and TME.

QRT: quimiorradioterapia.

RA: resección anterior.

RAB: resección anterior baja.

RAUB: resección anterior ultrabaja.

cRC: respuesta clínica completa.

pRC: respuesta patológica completa.

ypRC: respuesta patológica completa tras neoadyuvancia.

RIO: radioterapia intraoperatoria.

RL: recidiva local

RD: recidiva a distancia

RM: resonancia magnética.

SG: supervivencia global.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

SLRL: supervivencia libre de recidiva local.

TC: tomografía computarizada.

TaTME: escisión mesorrectal total transanal.

TNM: Tumor, Nódulos, Metástasis.

TRG: Grado de regresión tumoral (Tumour regression grade).

VCE: vivo con enfermedad.

Vs: versus

VSE: vivo sin enfermedad.

yT / yN: tras neoadyuvancia.

5 FU: 5-fluoracilo.

9. RESUMEN

RESUMEN:

Introducción:

El cáncer de recto localmente avanzado II- III (CRLA) se utiliza para designar al subgrupo clínico de tumores de recto que penetran a través de la pared rectal (cT3) y/o que presentan afectación de los ganglios linfáticos regionales (cN+). El tratamiento actual está estandarizado y se basa en un enfoque multimodal que consiste en quimio-radioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical con escisión mesorrectal total y posteriormente quimioterapia adyuvante independientemente de la anatomía patológica.

Justificación:

Los pacientes con radio- quimioresistencia ganglionar tienen una biología de riesgo superior para recurrencia migrante regional y sistémica que requiere de un cambio en la estrategia terapéutica basada en la evidencia. Existen factores pronóstico que pueden guiar a individualizar el abordaje terapéutico en pacientes con cáncer de recto persistente metastásico ganglionar post-neoadyuvancia (ypN+).

Hipótesis:

La presencia de enfermedad ganglionar metastásica post-neoadyuvancia (ypN+) proporciona unos peores resultados oncológicos a los obtenidos en pacientes con esterilización ganglionar (ypN-).

Objetivos:

El objetivo principal fue analizar el impacto del estadio ganglionar patológico (ypN) como posible factor pronóstico independiente para la recurrencia local, la recurrencia libre

de enfermedad y supervivencia global del CRLA tratado con QT- RT neoadyuvante seguido de cirugía radical. Además se establecieron unos objetivos secundarios para valorar si el cociente de ganglios linfáticos afectados de la pieza se comportaba como un factor pronóstico en la supervivencia global y en la recurrencia de la enfermedad; Para explorar otros posibles factores pronóstico tanto preoperatorios como postoperatorios relacionados con el cáncer de recto radio-quimio-resistente; Y para efectuar un análisis descriptivo de los resultados oncológicos de esta serie de pacientes con CRLA.

Métodos:

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional, analítico – descriptivo, con registro retrospectivo de datos en una cohorte consecutiva controlada de 489 pacientes con CRLA tratados desde 1995 hasta 2015 en el Hospital Gregorio Marañón con neoadyuvancia seguida de cirugía radical y ocasionalmente irradiación de sobreimpresión intraoperatoria. La muestra comprendió 380 pacientes ypN0, 108 pacientes ypN+ y 1 paciente ypNx.

Resultados:

Encontramos diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los resultados oncológicos a largo plazo entre ambos grupos ypN0 vs ypN+. En el análisis univariante el estadio ganglionar patológico post-neoadyuvancia (ypN) influyó de forma significativa en los tres eventos resultados (SG, SLE, SLRL). Con una mediana de seguimiento de 7 años, la supervivencia global en el grupo ypN0 vs ypN+ fue del 63,8% vs 55,7% respectivamente [HR 1,51; IC(1,08-2,10); *p* 0,016]. La supervivencia libre de enfermedad a los 7 años fue del 78% en el grupo ypN0 y del 53,8% en el ypN+ [HR 2,46; IC(1,72-3,5); *p* 0,000]. Y la supervivencia libre de recidiva local fue del 93,6% y del 84% respectivamente [HR 2,71; IC(1,46-5,06); *p* 0,002].

Se realizó un análisis multivariante de tipo explicativo con la finalidad de explicar cómo el grupo ypN+ influye en cada uno de los eventos de estudio (SG, SLE, SLRL). Se ajustó por las variables que pudieran actuar como factores de confusión: la edad, el margen

radial circunferencial (MRC), el estadio ypT, el grado de regresión tumoral (TRG) y la administración de QT adyuvante y así se pudo aislar de manera independiente el efecto del ypN. Dicho análisis mostró que la invasión ganglionar tumoral post- neoadyuvancia (ypN+) influyó de forma estadísticamente significativa en: la *supervivencia global* aumentando en 1,5 veces el riesgo de mortalidad de los pacientes ypN+ (p 0,040); en la *supervivencia libre de enfermedad*, se observó que la tasa de recidiva general de los pacientes ypN+ fue 1,71 veces superior a los pacientes ypN0 (p 0,009) y lo mismo con la *supervivencia libre de recidiva local* (HR 2,25; p 0,032).

Un cociente ganglionar elevado (ya sea el >50% o el calculado por el Índice de Youden), en el análisis univariante, se asoció de forma estadísticamente significativa a peores resultados en la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recaída local.

Conclusiones:

El estadio ganglionar patológico postneoadyuvancia (ypN) puede ser considerado un factor pronóstico independiente relacionado con los resultados oncológicos a largo plazo en el cáncer de recto localmente avanzado.

10. SUMMARY

SUMMARY:

Introduction:

Locally advanced rectal cancer II-III (LARC) is used to designate a subgroup of rectal cancer which penetrates through the rectal wall (cT3) and/or with locoregional lymph nodes (cN +). The current standardised treatment is based on a multimodal approach consisting of neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by radical surgery with total mesorectal excision, and adjuvant chemotherapy irrespective of final post-operative pathological stage.

Justification:

Patients with radio-chemo-resistance have a higher biological risk of recurrence of regional and systemic migration that requires a change in the evidence-based therapeutic strategy. There are forecasting factors that can guide the therapeutic approach in patients with persistent metastatic lymph node cancer after preoperative chemo-radiotherapy (ypN +).

Hypothesis:

The presence of metastatic lymph node disease after neoadjuvant therapy (ypN +) provides worse oncologic results than in patients with lymph node sterilization (ypN-).

Aims:

The main objective was to analyze the pathological nodal stage (ypN) impact as a possible independent prognostic factor in terms of local recurrence, disease-free recurrence and overall survival of LARC treated with neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by radical surgery. In addition, we have established secondary aims to assess if the lymph

node ratio is a prognostic factor in terms of overall survival and disease recurrence; to explore other possible preoperative and postoperative prognostic factors related to radio-chemo-resistant rectal cancer; and to perform a descriptive analysis of the results in this series of patients with LARC.

Methods:

An epidemiological, retrospective, observational, analytical study was performed. A controlled consecutive cohort of 489 patients with LAR treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery and eventually intraoperative irradiation were registered from 1995 to 2015, at Gregorio Marañón Hospital. The sample comprised 380 patients ypN0, 108 patients ypN+, and 1 patient ypNx.

Results:

We found clinically relevant and statistically significant differences in long-term oncological outcomes between both groups ypN0 vs ypN+. In the univariate analysis, the post-neoadjuvant pathological nodal stage (ypN) significantly influenced the three outcome events (OS, DFS, LRFS). With a median follow-up of 7 years, the overall survival in the group ypN0 vs ypN+ was 63.8% vs 55.7% respectively [HR 1,51; CI (1,08-2,10); p 0,016]. The disease-free survival at 7 years was 78% in the group ypN0 and 53.8% in the ypN+ group [HR 2,46; CI (1,72-3,5); p 0.000]. The local recurrence free-survival was 93.6% and 84% respectively [HR 2,71; CI (1,46-5,06); p 0,002].

An explanatory multivariate analysis was performed in order to explain how the ypN+ group influences each of the three study events (OS, DFS, LRFS). It was adjusted for the variables that will act as confounding factors: age, circumferential resection margin (CRM), ypT stage, tumour regression grade (TRG) and chemotherapy administration. This analysis showed that nodal positive disease after preoperative chemo-radiotherapy (ypN+) had a statistically significant influence on: *overall survival* increased by 1,5 times the risk of mortality of patients and ypN+ (p 0,040); on the *disease-free survival*, the general relapse rate in ypN+ patients was 1,71 times higher than the ypN0 group (p 0,009) and

the same with the *local recurrence-free survival* (HR 2.25; p 0,032).

An elevated lymph node ratio (either $> 50\%$ or the coefficient calculated through Youden index) on the univariate analysis, was significantly associated with worse results in overall survival, disease-free survival and local recurrence-free survival.

Conclusions:

The pathological nodal stage after neoadjuvant chemo-radiotherapy (ypN) could be considered as an independent prognostic factor related to long-term oncological results in locally advanced rectal cancer.

11. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
- 2.Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27.
- 3.De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34.
- 4.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
- 5.Whiteman DC, Wilson LF. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:203-21.
- 6.Phipps AI, Lindor NM, Jenkins MA, Baron JA, Win AK, Gallinger S, et al. Colon and rectal cancer survival by tumor location and microsatellite instability: the Colon Cancer Family Registry. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(8):937-44.
- 7.Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H, Sundquist J, Bermejo JL. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer*. 2010;10:688.
- 8.Kaemmerer E, Klaus C, Jeon MK, Gassler N. Molecular classification of colorectal carcinomas: the genotype-to-phenotype relation. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8163-7.
- 9.Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):302-12.
- 10.Fisher B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective. *Cancer Res*. 2008;68(24):10007-20.
- 11.Stoss F. Investigations of the muscular architecture of the rectosigmoid junction in humans. *Dis Colon Rectum*. 1990;33(5):378-83.
- 12.Goliguer JC DH. Surgical anatomy and physiology of the colon, rectum and anus. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon* (5th edition). 1984;1:4-7.
- 13.Netter FH, Oppenheimer E. Digestive system. Summit, NJ: Salvat Editores; 1982. 3 v. : ill. (chiefly col.) ; 32 cm. p.
- 14.Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus. New York ; London: Informa Healthcare; 2007. xxii, 1330 : ill. (some col.) ; 32 cm. p.
- 15.Corman ML, Bergamaschi R, Nicholls RJ, Fazio VW. Corman's colon and rectal surgery. Philadelphia ; London: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. xx, 1564 : ill. (some col.) ; 29 cm. p.
- 16.Casal Nunez JE, Vigorita V, Ruano Poblador A, Gay Fernandez AM, Toscano Novella MA, Caceres Alvarado N, et al. Presacral venous bleeding during mobilization in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(9):1712-9.
- 17.Crapp AR, Cuthbertson AM. William Waldeyer and the rectosacral fascia. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;138(2):252-6.

- 18.Garcia-Armengol J, Garcia-Botello S, Martinez-Soriano F, Roig JV, Lledo S. Review of the anatomic concepts in relation to the retrorectal space and endopelvic fascia: Waldeyer's fascia and the rectosacral fascia. *Colorectal Dis.* 2008;10(3):298-302.
- 19.Jones OM, Smeulders N, Wiseman O, Miller R. Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. *Br J Surg.* 1999;86(4):487-9.
- 20.García Armengol J M-SF, García-Granero E, Lledó S. Anatomía quirúrgica de la pelvis aplicada a la escisión mesorrectal en la cirugía del cáncer de recto. *Cir Andal* 2001;12:277-81.
- 21.C-PD D. Anatomie du perinée. *Bull Soc Anat Paris* 1836;11:105-7.
- 22.Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 2005;93(4):399-405.
- 23.Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J.* 2008;85(6):259-62.
- 24.Fazeli MS, Keramati MR. Rectal cancer: a review. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:171.
- 25.Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):3039-45.
- 26.Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J.* 1991;84(5):575-8.
- 27.Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):1-7.
- 28.Banerjee S, Van Dam J. CT colonography for colon cancer screening. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(1):121-33.
- 29.Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479-516.
- 30.Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(3):130-60.
- 31.Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993;328(19):1365-71.
- 32.Scholefield JH. ABC of colorectal cancer: screening. *BMJ.* 2000;321(7267):1004-6.
- 33.Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U, et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10076):1299-311.
- 34.Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ.* 1998;317(7158):559-65.

- 35.Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
- 36.Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):256-63.
- 37.Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology.* 2007;51(2):141-9.
- 38.Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol.* 2007;20(8):843-55.
- 39.Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwara Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(2):287-94.
- 40.Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, van der Zaag ES, Tanis PJ, Bemelman WA, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(3):263-9.
- 41.Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):173-202.
- 42.Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology.* 2004;232(3):773-83.
- 43.Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2006;3:36.
- 44.Bali C, Nousias V, Fatouros M, Stefanou D, Kappas AM. Assessment of local stage in rectal cancer using endorectal ultrasonography (EUS). *Tech Coloproctol.* 2004;8 Suppl 1:s170-3.
- 45.Zammit M, Jenkins JT, Urie A, O'Dwyer PJ, Molloy RG. A technically difficult endorectal ultrasound is more likely to be inaccurate. *Colorectal Dis.* 2005;7(5):486-91.
- 46.Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer.* 2004;91(1):23-9.
- 47.Worrell S, Horvath K, Blakemore T, Flum D. Endorectal ultrasound detection of focal carcinoma within rectal adenomas. *Am J Surg.* 2004;187(5):625-9; discussion 9.
- 48.Chun HK, Choi D, Kim MJ, Lee J, Yun SH, Kim SH, et al. Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T high-field MRI and endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(6):1557-62.

- 49.Starck M, Bohe M, Simanaitis M, Valentin L. Rectal endosonography can distinguish benign rectal lesions from invasive early rectal cancers. *Colorectal Dis.* 2003;5(3):246-50.
- 50.Glancy DG, Pullyblank AM, Thomas MG. The role of colonoscopic endoanal ultrasound scanning (EUS) in selecting patients suitable for resection by transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Colorectal Dis.* 2005;7(2):148-50.
- 51.Kim JC, Yu CS, Jung HY, Kim HC, Kim SY, Park SK, et al. Source of errors in the evaluation of early rectal cancer by endoluminal ultrasonography. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(9):1302-9.
- 52.Mackay SG, Pager CK, Joseph D, Stewart PJ, Solomon MJ. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg.* 2003;90(3):346-50.
- 53.Santoro GA, D'Elia A, Battistella G, Di Falco G. The use of a dedicated rectosigmoidoscope for ultrasound staging of tumours of the upper and middle third of the rectum. *Colorectal Dis.* 2007;9(1):61-6.
- 54.Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-40.
- 55.Kim JC, Kim HC, Yu CS, Han KR, Kim JR, Lee KH, et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg.* 2006;192(1):89-97.
- 56.Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003;227(2):371-7.
- 57.Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, Dallimore NS, Radcliffe AG, Carey DP, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology.* 1999;211(1):215-22.
- 58.Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):34-43.
- 59.Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Tilney HS, Darzi AW, Heriot AG. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2007;9(5):402-11.
- 60.Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJ, van Engelshoven JM, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005;26(4):259-68.
- 61.Group MS. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology.* 2007;243(1):132-9.
- 62.Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg.* 2003;90(3):355-64.

- 63.Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, Shia J, Guillem JG, Temple LK, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(10):1520-5.
- 64.Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):368-73.
- 65.Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, Swift RI, Brown G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(5):1517-22.
- 66.Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(2):229-36.
- 67.Poon FW, McDonald A, Anderson JH, Duthie F, Rodger C, McCurrach G, et al. Accuracy of thin section magnetic resonance using phased-array pelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. *Eur J Radiol*. 2005;53(2):256-62.
- 68.Halefoglu AM, Atasoy ST, Sakiz D, Baykan A. Accuracy of thin-section magnetic resonance imaging with a pelvic phased-array coil in the local staging of rectal cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(1):58-64.
- 69.Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, Melton GB. Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7659-71.
- 70.Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, Sou H, Iino H, Araki T, et al. High-B-value diffusion-weighted MRI in colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(1):181-4.
- 71.Mizukami Y, Ueda S, Mizumoto A, Sasada T, Okumura R, Kohno S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer. *World J Surg*. 2011;35(4):895-9.
- 72.Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2009;250(3):730-9.
- 73.Engin G, Sharifov R. Magnetic resonance imaging for diagnosis and neoadjuvant treatment evaluation in locally advanced rectal cancer: A pictorial review. *World J Clin Oncol*. 2017;8(3):214-29.
- 74.Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373(9666):821-8.
- 75.Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986;2(8514):996-9.
- 76.Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22 Pt 2):6877s-84s.
- 77.Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB, 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):157-63.

- 78.Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(2):426-31.
- 79.Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, Morris AM, Baser O, Birkmeyer JD. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA*. 2007;298(18):2149-54.
- 80.Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(7):839-45.
- 81.Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912-9.
- 82.Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):65-71.
- 83.Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):213-8.
- 84.Bhatti AB, Akbar A, Hafeez A, Syed AA, Khattak S, Jamshed A, et al. Impact of lymph node ratio and number on survival in patients with rectal adenocarcinoma after preoperative chemo radiation. *Int J Surg*. 2015;13:65-70.
- 85.Kim YW, Kim NK, Min BS, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision. *Ann Surg*. 2009;249(6):965-72.
- 86.Xingmao Z, Hongying W, Zhixiang Z, Zheng W. Analysis on the correlation between number of lymph nodes examined and prognosis in patients with stage II colorectal cancer. *Med Oncol*. 2013;30(1):371.
- 87.Kim NK, Kim YW, Min BS, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. Factors associated with local recurrence after neoadjuvant chemoradiation with total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg*. 2009;33(8):1741-9.
- 88.Kim TH, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Kim SY, et al. Pathologic nodal classification is the most discriminating prognostic factor for disease-free survival in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(4):1158-65.
- 89.Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(5):781-6.
- 90.Beppu N, Matsubara N, Noda M, Yamano T, Kakuno A, Doi H, et al. Pathologic evaluation of the response of mesorectal positive nodes to preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Surgery*. 2015;157(4):743-51.
- 91.Gill A, Brunson A, Lara P, Jr., Khatri V, Semrad TJ. Implications of lymph node retrieval in locoregional rectal cancer treated with chemoradiotherapy: a California Cancer Registry Study. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(5):647-52.

- 92.Park IJ, Yu CS, Lim SB, Yoon YS, Kim CW, Kim TW, et al. Prognostic implications of the number of retrieved lymph nodes of patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(10):1845-51.
- 93.Wichmann MW, Muller C, Meyer G, Strauss T, Hornung HM, Lau-Werner U, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg.* 2002;137(2):206-10.
- 94.Zuo ZG, Zhang XF, Wang H, Liu QZ, Ye XZ, Xu C, et al. Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Locally Advanced Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy Followed by Total Mesorectal Excision. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2988.
- 95.Park IJ, Yu CS, Lim SB, Yoon YS, Kim CW, Kim TW, et al. Ratio of metastatic lymph nodes is more important for rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3274-81.
- 96.Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg.* 2008;248(6):968-78.
- 97.Kim YS, Kim JH, Yoon SM, Choi EK, Ahn SD, Lee SW, et al. lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):796-802.
- 98.Peschaud F, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Penna C, Rougier P, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg.* 2008;248(6):1067-73.
- 99.Dekker JW, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(12):1180-6.
- 100.Peng J, Xu Y, Guan Z, Zhu J, Wang M, Cai G, et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(11):3118-23.
- 101.Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet.* 2000;356(9224):93-6.
- 102.Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty PP, Guillem JG, et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):987-95.
- 103.Espín E. Radioterapia en el cáncer de recto. Estado actual. *Cirugía Española.* 2004;76(6):347-52.
- 104.Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med.* 2004;351(17):1790-2.
- 105.Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet.* 1996;348(9042):1610-4.

- 106.Douglass HO, Jr., Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med.* 1986;315(20):1294-5.
- 107.Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(1):21-9.
- 108.Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(11):709-15.
- 109.NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990;264(11):1444-50.
- 110.Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-33.
- 111.Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5124-30.
- 112.Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4620-5.
- 113.Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114-23.
- 114.Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215-23.
- 115.Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827-33.
- 116.Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pahlman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97(4):580-7.
- 117.Smith JJ, Garcia-Aguilar J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(16):1797-808.
- 118.Boland PM, Fakih M. The emerging role of neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(5):362-73.
- 119.listed Na. PROSPECT: chemotherapy alone or chemotherapy plus radiation therapy in treating patients with locally advanced rectal cancer undergoing surgery. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515787> ClinicalTrials- gov Identifier: NCT01515787.
- 120.Weiser MR. Rectal Cancer: Time for Precision Medicine? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):12-5.

- 121.Huntington CR, Boselli D, Symanowski J, Hill JS, Crimaldi A, Salo JC. Optimal Timing of Surgical Resection After Radiation in Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma: An Analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):877-87.
- 122.Schneider EB, Hyder O, Brooke BS, Efron J, Cameron JL, Edil BH, et al. Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. *J Am Coll Surg*. 2012;214(4):390-8; discussion 8-9.
- 123.Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2007;246(2):207-14.
- 124.Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1770-6.
- 125.Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(10):1319-28; discussion 28-9.
- 126.Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(1):135-51.
- 127.Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-7; discussion 7-8.
- 128.Fichera A, Allaix ME. Paradigm-shifting new evidence for treatment of rectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(2):391-7.
- 129.Habr-Gama A, Perez RO, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(3):234-9.
- 130.Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1692-8.
- 131.Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis*. 2006;8 Suppl 3:21-4.
- 132.Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, Jr., Nadalin W, Gansl R, Sousa AH, Jr., et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(9):1087-96.
- 133.Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010;19(4):829-45.
- 134.Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U, Jr., Silva ESAH, Jr., et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation

- between final stage and survival. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(1):90-9; discussion 9-101.
- 135.Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, Thomas R, Harries S, Gee AS, et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Colorectal Dis.* 2012;14(5):567-71.
- 136.Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4633-40.
- 137.Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg.* 2012;256(6):965-72.
- 138.Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):822-8.
- 139.Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg.* 2012;99(7):897-909.
- 140.Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F, Serpentine S, Capirci C, De Paoli A, et al. Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a multicenter prospective observational study. *Ann Surg.* 2011;253(1):71-7.
- 141.Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med.* 1979;22(3):277-81.
- 142.Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986;1(8496):1479-82.
- 143.Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg.* 1998;133(8):894-9.
- 144.Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg.* 1992;16(5):848-57.
- 145.Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-46.
- 146.Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):817-25.
- 147.Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(5):693-701.
- 148.Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borrás JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol.* 2009;92(2):148-63.
- 149.Ono C, Yoshinaga K, Enomoto M, Sugihara K. Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(6):744-9; discussion 2-3.

150. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):560-7.
151. Biondo S, Trenti L, Kreisler E. Distal third rectal cancer: intersphincteric anterior resection with manual anastomosis using the techniques of Parks or Turnbull-Cutait. *Cir Esp*. 2014;92 Suppl 1:13-20.
152. Holm T, Ljung A, Haggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*. 2007;94(2):232-8.
153. West NP, Anderin C, Smith KJ, Holm T, Quirke P, European Extralevator Abdominoperineal Excision Study G. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97(4):588-99.
154. Bebenek M. Abdominosacral amputation of the rectum for low rectal cancers: ten years of experience. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2211-7.
155. Klein M, Fischer A, Rosenberg J, Gogenur I, Danish Colorectal Cancer G. Extralevatory abdominoperineal excision (ELAPE) does not result in reduced rate of tumor perforation or rate of positive circumferential resection margin: a nationwide database study. *Ann Surg*. 2015;261(5):933-8.
156. Ortiz H, Ciga MA, Armendariz P, Kreisler E, Codina-Cazador A, Gomez-Barbadillo J, et al. Multicentre propensity score-matched analysis of conventional versus extended abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg*. 2014;101(7):874-82.
157. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Mattacheo A, de Campos-Lobato LF, Aleman E, Vailati BB, et al. Extralevator Abdominal Perineal Excision Versus Standard Abdominal Perineal Excision: Impact on Quality of the Resected Specimen and Postoperative Morbidity. *World J Surg*. 2017;41(8):2160-7.
158. Asplund D, Haglund E, Angenete E. Outcome of extralevator abdominoperineal excision compared with standard surgery: results from a single centre. *Colorectal Dis*. 2012;14(10):1191-6.
159. Perdawood SK, Lund T. Extralevator versus standard abdominoperineal excision for rectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2015;19(3):145-52.
160. Prytz M, Angenete E, Bock D, Haglund E. Extralevator Abdominoperineal Excision for Low Rectal Cancer--Extensive Surgery to Be Used With Discretion Based on 3-Year Local Recurrence Results: A Registry-based, Observational National Cohort Study. *Ann Surg*. 2016;263(3):516-21.
161. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1324-32.
162. Sun Y, Xu H, Li Z, Han J, Song W, Wang J, et al. Robotic versus laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14:61.
163. Velthuis S, van den Boezem PB, van der Peet DL, Cuesta MA, Sietjes C. Feasibility study of transanal total mesorectal excision. *Br J Surg*. 2013;100(6):828-31; discussion 31.
164. Scarpinata R, Aly EH. Does robotic rectal cancer surgery offer improved early postoperative outcomes? *Dis Colon Rectum*. 2013;56(2):253-62.

165. Guillo PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9472):1718-26.
166. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):767-74.
167. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Furst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):210-8.
168. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(13):1356-63.
169. Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E, Group CIS. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):194.
170. Zhao D, Li Y, Wang S, Huang Z. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of 3-year follow-up outcomes. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(4):805-11.
171. Feroci F, Vannucchi A, Bianchi PP, Cantafio S, Garzi A, Formisano G, et al. Total mesorectal excision for mid and low rectal cancer: Laparoscopic vs robotic surgery. *World J Gastroenterol*. 2016;22(13):3602-10.
172. Simillis C, Hompes R, Penna M, Rasheed S, Tekkis PP. A systematic review of transanal total mesorectal excision: is this the future of rectal cancer surgery? *Colorectal Dis*. 2016;18(1):19-36.
173. Araujo SE, Crawshaw B, Mendes CR, Delaney CP. Transanal total mesorectal excision: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *Tech Coloproctol*. 2015;19(2):69-82.
174. Tuech JJ, Karoui M, Lelong B, De Chaisemartin C, Bridoux V, Manceau G, et al. A step toward NOTES total mesorectal excision for rectal cancer: endoscopic transanal proctectomy. *Ann Surg*. 2015;261(2):228-33.
175. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, van Meerten E, Punt CJ, de Hingh IH, et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg*. 2015;102(7):853-60.
176. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;253(5):890-9.
177. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodriguez JL, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, et al. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer: Multivariate Analysis and Nomogram From a Multicentric, Prospective, National Study With 3193 Patients. *Ann Surg*. 2015;262(2):321-30.
178. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2007;9(1):71-9.

179. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004;6(6):462-9.
180. Kim CW, Kim JH, Yu CS, Shin US, Park JS, Jung KY, et al. Complications after sphincter-saving resection in rectal cancer patients according to whether chemoradiotherapy is performed before or after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(1):156-63.
181. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(22):2335-42.
182. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(6):1049-55.
183. Malietzis G, Mughal A, Currie AC, Anyamene N, Kennedy RH, Athanasiou T, et al. Factors Implicated for Delay of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3793-802.
184. Pera M. [Anastomotic dehiscence and recurrence of colorectal cancer: an association that strengthens the prognostic value of the surgeon in the oncological outcome]. *Cir Esp.* 2011;89(2):69-71.
185. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2696-704.
186. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16.
187. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(5):388-96.
188. Baird D, Denost Q, Simillis C, Pellino G, Rasheed S, Kontovounisios C, et al. The role of adjuvant chemotherapy on survival and recurrence after curative rectal cancer surgery on patients who are histologically node negative after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* 2017.
189. Kiran RP, Kirat HT, Burgess AN, Nisar PJ, Kalady MF, Lavery IC. Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2012;19(4):1206-12.
190. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.
191. Benson AB, 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(7):874-901.

- 192.Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343-51.
- 193.MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457-60.
- 194.Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 1996;83(3):293-304.
- 195.Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(5):1343-56.
- 196.Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):665-77.
- 197.Leibold T, Shia J, Ruo L, Minsky BD, Akhurst T, Gollub MJ, et al. Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2106-11.
- 198.Chan CL, Bokey EL, Chapuis PH, Renwick AA, Dent OF. Local recurrence after curative resection for rectal cancer is associated with anterior position of the tumour. *Br J Surg*. 2006;93(1):105-12.
- 199.Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1785-96.
- 200.Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89(8):1008-13.
- 201.Rodel C, Martus P, Papadoupoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688-96.
- 202.Sole CV, Calvo FA, Lizarraga S, Gonzalez-Bayon L, Segundo CG, Desco M, et al. Single-Institution Multidisciplinary Management of Locoregional Oligo-Recurrent Pelvic Malignancies: Long-Term Outcome Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1247-55.
- 203.Calvo FA, Serrano FJ, Diaz-Gonzalez JA, Gomez-Espi M, Lozano E, Garcia R, et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol*. 2006;17(7):1103-10.
- 204.Westberg K, Palmer G, Johansson H, Holm T, Martling A. Time to local recurrence as a prognostic factor in patients with rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(5):659-66.
- 205.Cai Y, Li Z, Gu X, Fang Y, Xiang J, Chen Z. Prognostic factors associated with locally recurrent rectal cancer following primary surgery (Review). *Oncol Lett*. 2014;7(1):10-6.
- 206.Cecil TD, Sexton R, Moran BJ, Heald RJ. Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(7):1145-9; discussion 9-50.

207. Marinello FG, Frasson M, Baguena G, Flor-Lorente B, Cervantes A, Rosello S, et al. Selective approach for upper rectal cancer treatment: total mesorectal excision and preoperative chemoradiation are seldom necessary. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(6):556-65.
208. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(3):298-304.
209. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):99-107.
210. Bujko K, Michalski W, Kepka L, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Tokar P, et al. Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(2):369-77.
211. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2008;113(1):57-64.
212. Kim NK, Baik SH, Seong JS, Kim H, Roh JK, Lee KY, et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival. *Ann Surg*. 2006;244(6):1024-30.
213. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):219-25.
214. Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg*. 2001;233(6):778-85.
215. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattini A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(3):664-74.
216. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, Horng CF, Cheng TI, Chen CM, et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2766-72.
217. Wei J, Huang R, Guo S, Zhang X, Xi S, Wang Q, et al. ypTNM category combined with AJCC tumor regression grade for screening patients with the worst prognosis after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5219-25.

- 218.Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8706-12.
- 219.Lee WS, Lee SH, Baek JH, Lee WK, Lee JN, Kim NR, et al. What does absence of lymph node in resected specimen mean after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2013;8:202.
- 220.Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Rawet V, Pereira DD, Sousa AH, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? *Dis Colon Rectum.* 2008;51(3):277-83.
- 221.Wexner SD, Rotholtz NA. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(11):1606-27.
- 222.Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(7):857-66.
- 223.Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ, Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer G. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg.* 2002;89(9):1142-9.
- 224.Nikberg M, Kindler C, Chabok A, Letocha H, Shetye J, Smedh K. Circumferential resection margin as a prognostic marker in the modern multidisciplinary management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(3):275-82.
- 225.Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol.* 2013;22(1):22-35.
- 226.Dubois JB, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pelissier S, et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol.* 2011;98(3):298-303.
- 227.Valentini V, Coco C, Rizzo G, Manno A, Crucitti A, Mattana C, et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery.* 2009;145(5):486-94.
- 228.Masaki T, Takayama M, Matsuoka H, Abe N, Ueki H, Sugiyama M, et al. Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(2):173-80.
- 229.Ferenschild FT, Vermaas M, Nuyttens JJ, Graveland WJ, Marinelli AW, van der Sijp JR, et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(9):1257-65.
- 230.Calvo FA, Sole CV, Serrano J, Rodriguez M, Marcos F, Munoz-Calero A, et al. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(11):1825-33.

- 231.Sole CV, Calvo FA, Serrano J, Del Valle E, Rodriguez M, Munoz-Calero A, et al. Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced rectal cancer: long-term results focused on topographic pattern of locoregional relapse. *Radiother Oncol.* 2014;112(1):52-8.
- 232.Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(2):106-15.
- 233.Haddock MG. Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: a clinical review. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):11.
- 234.Herzog T, Belyaev O, Chromik AM, Weyhe D, Mueller CA, Munding J, et al. TME quality in rectal cancer surgery. *Eur J Med Res.* 2010;15:292-6.
- 235.Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):168-75.
- 236.Kitz J, Fokas E, Beissbarth T, Strobel P, Wittekind C, Hartmann A, et al. Association of Plane of Total Mesorectal Excision With Prognosis of Rectal Cancer: Secondary Analysis of the CAO/ARO/AIO-04 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2018;153(8):e181607.
- 237.Kelly SB, Mills SJ, Bradburn DM, Ratcliffe AA, Borowski DW, Northern Region Colorectal Cancer Audit G. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2011;98(4):573-81.
- 238.Lin HH, Lin JK, Lin CC, Lan YT, Wang HS, Yang SH, et al. Circumferential margin plays an independent impact on the outcome of rectal cancer patients receiving curative total mesorectal excision. *Am J Surg.* 2013;206(5):771-7.
- 239.Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(10):1851-7.
- 240.Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer.* 2012;118(3):628-38.
- 241.Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, Lim SB, Yu CS, Kim TW, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1626-34.
- 242.Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupattelli M, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014;113(2):223-9.
- 243.Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):184-90.
- 244.Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal

cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1356-62.

245.Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CB, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015;26(4):696-701.

246.Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007;370(9604):2020-9.

247.Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):200-7.

248.Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1245-53.

249.Rodel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):979-89.

250.Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W, Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(6):713-23.

251.Schmoll H HK, Price T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31. [abstr 3531].

252.Nimeiri HS, Feng Y, Catalano PJ, et al. Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin versus oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin versus 5- fluorouracil and leucovorin for patients with stage II or III rectal cancer receiving either preoperative radiation and 5-fluorouracil or postoperative radiation and 5-fluorouracil: ECOG E3201dan updated survival analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl.):e14711.

253.Carvalho C, Glynne-Jones R. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e354-e63.

254.Loree JM, Kennecke HF, Lee-Ying RM, Goodwin RA, Powell ED, Tang PA, et al. Impact of Postoperative Adjuvant Chemotherapy Following Long-course Chemoradiotherapy in Stage II Rectal Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(7):643-8.

- 255.Hu X, Li YQ, Li QG, Ma YL, Peng JJ, Cai SJ. Adjuvant Chemotherapy Seemed Not to Have Survival Benefit in Rectal Cancer Patients with ypTis-2N0 After Preoperative Radiotherapy and Surgery from a Population-Based Propensity Score Analysis. *Oncologist*. 2018.
- 256.Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jorgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):CD004078.
- 257.Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(4):447-57.
- 258.Garlipp B, Ptok H, Benedix F, Otto R, Popp F, Ridwelski K, et al. Adjuvant treatment for resected rectal cancer: impact of standard and intensified postoperative chemotherapy on disease-free survival in patients undergoing preoperative chemoradiation-a propensity score-matched analysis of an observational database. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(8):1179-90.
- 259.Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1743-50.
- 260.Milinis K, Thornton M, Montazeri A, Rooney PS. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: Is it needed? *World J Clin Oncol*. 2015;6(6):225-36.
- 261.De Stefano A, Moretto R, Bucci L, Pepe S, Romano FJ, Cella AC, et al. Adjuvant treatment for locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy: when, and for whom? *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(3):185-91.
- 262.Chen P, Yao Y, Gu J. Rectal cancer patients after neoadjuvant radiotherapy (30Gy/10f) with negative lymph node may not benefit from postoperative adjuvant chemotherapy: a retrospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(12):1695-704.
- 263.Baird DLH, Denost Q, Simillis C, Pellino G, Rasheed S, Kontovounisios C, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on survival and recurrence after curative rectal cancer surgery in patients who are histologically node negative after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis*. 2017;19(11):980-6.
- 264.Fietkau R, Barten M, Klautke G, Klar E, Ludwig K, Thomas H, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(9):1284-92.
- 265.Huh JW, Kim HR. Postoperative chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and surgery for rectal cancer: is it essential for patients with ypT0-2N0? *J Surg Oncol*. 2009;100(5):387-91.
- 266.Govindarajan A, Reidy D, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Guillem JG, et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3666-72.
- 267.Lu Z, Cheng P, Zhang MG, Wang XS, Zheng ZX. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with ypT0-2N0 rectal cancer treated with neoadjuvant

chemoradiotherapy and curative surgery? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;6(4):277-83.

268.You KY, Huang R, Ding PR, Qiu B, Zhou GQ, Chang H, et al. Selective use of adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients with ypN0. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(4):529-38.

269.Martin-Aragon T, Serrano J, Benedi J, Meirino RM, Garcia-Alonso P, Calvo FA. The value of oxaliplatin in the systemic treatment of locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(4):631-40.